

Journal für Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Maligne Lymphome in der Urologie

D. Koch, O. Dworak, A. Blana

Vergleich der Wirksamkeit von Physiotherapie, apparativem Kontinenztraining und Ganzkörper-vibration zur Behandlung der Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie

M. Zellner

Metabolisches Syndrom beim Harnsäuresteinleiden

W. L. Strohmaier, B. Wrobel, G. Schubert

Übergewicht und Adipositas – Risikofaktoren beim Kalziumoxalatsteinleiden?

W. L. Strohmaier, B. Wrobel, G. Schubert

Vulväre und penile Karzinogenese: Transformierende HPV-High-risk-Infektionen und Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus)?

S. Regauer

RUBRIKEN

Buchbesprechung

Arzt und Recht: Interessenkonflikte in der Medizin

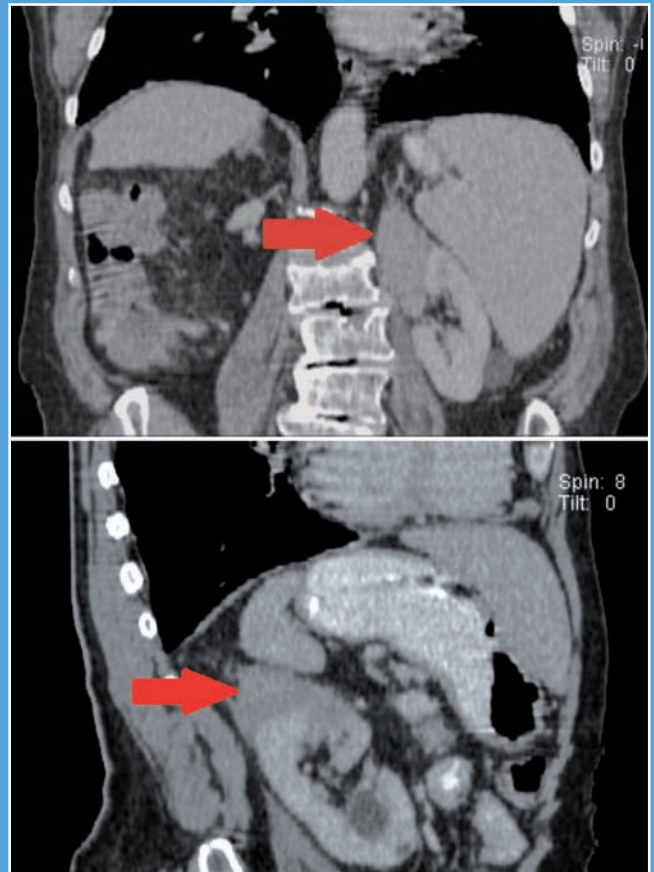
M. Ploier

Für Sie gelesen

Pharma-News

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

Ihr Patient muss nicht alt sein,
um ein Prostatakarzinom zu bekommen.
Aber er kann durchaus alt werden.



Effektive Therapie
durch Studien belegt



Innovative Galenik
mit nur 1 ml Flüssigkeit



Fast schmerzfreie Applikation
und gute lokale Verträglichkeit

LEUPRORELIN
Trenantone[®]
LHRHa 3 Monats-Depot

LEUPRORELIN
Sixantone[®]
LHRHa 6-Monats-Depot

Inhalt

REVIEWARTIKEL

Maligne Lymphome in der Urologie	4
D. Koch, O. Dworak, A. Blana	
Vergleich der Wirksamkeit von Physiotherapie, apparativem Kontinenztraining und Ganzkörpervibration zur Behandlung der Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie	8
M. Zellner	
Metabolisches Syndrom beim Harnsäuresteinleiden	16
W. L. Strohmaier, B. Wrobel, G. Schubert	
Übergewicht und Adipositas – Risikofaktoren beim Kalziumoxalatsteinleiden?	19
W. L. Strohmaier, B. Wrobel, G. Schubert	
Vulväre und penile Karzinogenese: Transformierende HPV-High-risk-Infektionen und Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus)?	22
S. Regauer	

RUBRIKEN

Buchbesprechung	26
Arzt und Recht	
Interessenkonflikte in der Medizin	27
M. Ploier	
Für Sie gelesen	30
Pharma-News	33
Impressum	32

Titelbild: Raumforderung der li. Nebenniere in der (a) koronaren und (b) sagittalen Ebene (unten). Abbildungen 3a und b aus D. Koch et al., S. 6

Herausgeber:

F. Fischl, Wien

Redaktion Urologie:

H. Heidler, Linz
T. Klotz, Weiden
M. Rauchenwald, Wien

Redaktion Urogynäkologie:

E. Hanzal, Wien
H. Kölbl, Mainz

Schriftleitung Schweiz:

H. John, Winterthur

Editorial Board:

W. A. Hübner, Korneuburg
H. Madersbacher, Innsbruck
E. Petri, Greifswald

A. Ponholzer, Wien
G. Ralph, Leoben
P. Riss, Mödling

W. Stackl, Wien
H.-P. Schmid,
St. Gallen

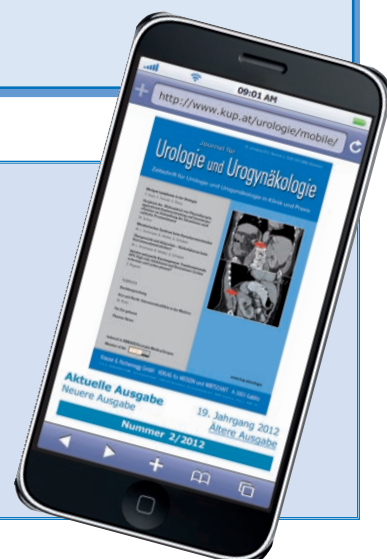
V. Viereck, Frauenfeld

Smartphone: Immer informiert
über den Inhalt der aktuellen Ausgabe!

Schneller und einfacher Zugriff auf alle relevanten Inhalte
über den direkten Link:

<http://www.kup.at/urologie/mobile/>

Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff auf Volltext,
Summary, Praxisrelevanz und alle Abbildungen. Es muss keine
App oder ein zusätzliches Programm heruntergeladen werden!



Maligne Lymphome in der Urologie

D. Koch¹, O. Dworak², A. Blana¹

Kurzfassung: Bei der differenzialdiagnostischen Abklärung einer Raumforderung im Urogenitaltrakt wird nur selten an die Möglichkeit eines Lymphoms gedacht, obwohl sich in 15 % einer Erstmanifestation eines Lymphoms dieses im Urogenitaltrakt befindet. Wir haben im Zeitraum von 2001 bis 2010 nach Patienten aus unserer Klinik recherchiert, die ein Lymphom an den verschiedensten Stellen im Urogenitaltrakt aufwiesen. Anhand von 6 Fallberichten diskutieren wir die Diagnostik und Therapie von Lymphomen im Urogenitaltrakt. Die Bildgebung kann bereits Hinweise auf die Art der Erkrankung geben. Zur Diagnosesicherung ist allerdings eine histologi-

sche Begutachtung erforderlich. Aufgrund der multimodalen Therapieansätze sollte eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten erfolgen.

Schlüsselwörter: Lymphom, Erstmanifestation, Urogenitaltrakt, multimodale Therapieansätze

Abstract: Malignant Lymphomas in Urology. Even though the first manifestation of lymphomas is within the genitourinary system in 15 % of the cases, the diagnosis of this disease is often delayed. An analysis of our patient records

from 2001 to 2010 of patients with malignant lymphomas in the genitourinary tract was performed. Six patients were found and are reported. A review of the Medline search for malignant lymphomas in urology was performed and the cases are discussed in the light of the literature. Because of the multimodal treatment approach a multidisciplinary care of the patients should be the standard. **J Urol Urogynäkol 2012; 19 (2): 4–7.**

Key words: lymphoma, first manifestation, genitourinary system, multimodal treatment approach

■ Einleitung

Bei Patienten mit einer neu aufgetretenen Raumforderung im Urogenitaltrakt wird oft nur an die häufigen Erkrankungsbilder der Urologie gedacht. Doch nicht selten ergibt sich bereits durch die Bildgebung [1] oder spätestens durch die histologische Befundung eine seltenere Diagnose, wie z. B. ein (malignes) Lymphom, wodurch sich der weitere (adjuvante) Therapieansatz grundlegend verändert. Aufgrund der sehr heterogenen Gruppe an Lymphomen ist eine herkömmliche histologische Begutachtung nicht ausreichend. Zusätzlich muss eine Immunphänotypisierung mittels Immunhistochemie durchgeführt werden [2]. Die Standardtherapie eines malignen Lymphoms besteht in einer Chemotherapie, einer Radiotherapie, einer Antikörper-Therapie oder einer Kombination derselben. Die chirurgische Therapie hingegen ist meist nicht die Erstlinientherapie bei einer Lymphom Erkrankung.

Die Erstmanifestation eines malignen Lymphoms erfolgt in bis zu 15 % im Urogenitaltrakt [3]. Anhand von 6 Fällen aus unserer Klinik diskutieren wir die Literatur von Lymphomen des Urogenitaltrakts.

Maligne Lymphome werden prinzipiell in 2 Gruppen unterteilt: das Hodgkin-Lymphom (M. Hodgkin) und das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) [4, 5]. Die klinische Unterteilung wird mit den Kriterien Befall der Lymphknoten-Regionen, Lokalisation des Befalls und einem eventuellen extra-nodalen Befall mithilfe der Ann-Arbor-Klassifikation vorgenommen [6]. Dies gilt sowohl für die Hodgkin- als auch die Non-Hodgkin-Lymphome.

Beim M. Hodgkin handelt es sich um ein monoklonales B-Zell-Lymphom. Die Einteilung erfolgt in ein frühes, mittleres und fortgeschrittenes Stadium [7]. Die Inzidenz des M. Hodgkin liegt bei ca. 10–15 Erkrankungen/100.000 Einwohner. Handelt es sich anfangs noch um eine lokalisierte Lymphknotenerkrankung, so wird das Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium zu einer Systemerkrankung. Die Heilungsraten betragen je nach Stadium der Erkrankung 50–90 % [6]. Die aktuelle Standardtherapie sowohl des frühen als auch mittleren Stadiums des M. Hodgkin besteht aus einer Chemotherapie nach dem AVBD-Schema (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) von 2 bzw. 4 Zyklen in Kombination mit einer Radiotherapie [7, 8]. Beim fortgeschrittenen Stadium hat das BECOPP-eskaliert-Schema (Cyclophosphamid, Etoposid[phosphat], Procarbazine, Bleomycin und Prednison) eine neue Therapieverbesserung gebracht [7].

Das Non-Hodgkin-Lymphom ist eine maligne klonale Neoplasie, die von B- oder T-Lymphozyten ausgeht. Die Einteilung erfolgt in indolente (niedrig maligne) und aggressive (hoch maligne) Gruppierungen [6]. Die Standardtherapie ist eine Chemotherapie nach dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison). Durch den zusätzlichen Einsatz neu entwickelter spezieller Antikörper, wie z. B. Rituximab, einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper, kam es hier in den vergangenen Jahren zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse mit einem signifikanten Anstieg der Überlebensraten durch das R-CHOP-Schema [9–13].

■ Patienten und Methode

Anhand eines Krankenaktenstudiums der Patienten an unserer Klinik im Zeitraum von 2001 bis 2010 haben wir die Patienten recherchiert, bei denen ein malignes Lymphom im Urogenitaltrakt diagnostiziert wurde.

Die Literaturrecherche zu Lymphomen im Urogenitaltrakt erfolgte mittels PubMed.

Eingelangt am 16. Jänner 2012; angenommen am 19. Jänner 2012

Aus der ¹Klinik für Urologie und Kinderurologie und dem ²Institut für Pathologie, Klinikum Fürth, Deutschland

Korrespondenzadresse: Daniel Koch, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Fürth, D-90766 Fürth, Jakob-Henle-Straße 1; E-Mail: daniel.koch@klinikum-fuerth.de

■ Ergebnisse

Patient 1

Eine 58-jährige Patientin stellte sich in unserer Notaufnahme mit Unwohlsein, Flankenschmerzen, Inappetenz und einem Gewichtsverlust von 7 kg in den vergangenen Wochen vor. Zusätzlich klagte sie in letzter Zeit über Nausea und Emesis. Als bekannte Erkrankung wies sie nur eine arterielle Hypertonie auf. Sonographisch zeigt sich eine Raumforderung (RF) der linken Niere und eine Hydronephrose Grad 2. Sowohl die Harnblase als auch die rechte Niere zeigten sich sonographisch unauffällig. Zur weiteren Abklärung wurde eine Computertomographie (CT) durchgeführt. Hierbei wurde ein Nierenzellkarzinom der li. Niere ($9 \times 7 \times 6$ cm) diagnostiziert, welches vom Oberpol ausgehend in das Nierenbecken einbricht. Differenzialdiagnostisch wurde ein Lymphom mit Niereninfiltration in Erwägung gezogen, da sich zusätzlich ein paraaortal gelegenes Lymphom sowie weitere suspekte Lymphknoten zeigten (Abb. 1). Zusätzlich zeigte sich eine auffällige Milz mit V. a. metastatische Herdbesetzung am kaudalen Pol. Zum weiteren Staging wurde noch ein Hals-Thorax- und Schädel-CT durchgeführt mit noch weiteren suspekten Lymphknoten. Aufgrund des nun dringenden Verdachtes auf eine Lymphomerkkrankung wurde zur weiteren Diagnosesicherung eine Punktion der paraaortalen RF durchgeführt (Abb. 2). Das histologische Ergebnis ergab den V. a. ein Lymphom. Zur weiteren Diagnosesicherung wurde eine Referenzpathologie herangezogen. Letztlich zeigte sich ein indolentes Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zellreihe, speziell durch ein Marginalzonen-B-Zell-Lymphom Stadium II BE nach Ann Arbor (Nierenbefall, Milzbefall, B-Symptomatik). Die weitere umfangreiche Diagnostik zum Ausschluss eines weiteren Befalls an „Mucosa-Associated Lymphoid Tissue“- (MALT-) typischen Lokalisationen beinhaltete eine Gastroskopie, eine Koloskopie und eine Knochenmarkstanze. Die Patientin wurde in unserer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und eine Chemotherapie mit Rituximab und Bendamustin begonnen. Der weitere Verlauf der Krankheit mit einem Kontroll-Staging ist bis jetzt noch nicht bekannt.

Patient 2

Bei einem 76-jährigen Patienten wurde im Rahmen einer Abklärung von Rückenschmerzen eine RF der li. Nebenniere diagnostiziert (Abb. 3). Er stellte sich uns zur operativen Therapie vor. Eine präoperative Sammelurindiagnostik (Kortisol-/

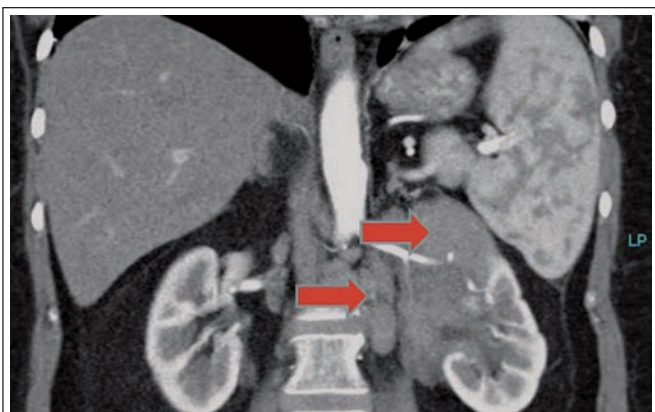


Abbildung 1: Raumforderung der li. Niere (oberer Pfeil) und ein paraaortales Lymphom (unterer Pfeil).

Aldosteronbestimmung) zur Evaluation eines hormonaktiven Tumors erbrachte keinen pathologischen Befund. Bekannt war zusätzlich eine äthyltoxische Leberzirrhose mit erniedrigten Gerinnungswerten. Es erfolgte die transperitoneale Adrenalectomie. Intraoperativ ergab sich der V. a. eine Infiltration der Niere, sodass diese ebenfalls entfernt wurde. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Der histologische Befund ergab nach Hinzuziehen einer Referenzpathologie ein malignes Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe mit sekretorischer Differenzierung. Es bestand eine Infiltration des perirenal Fettgewebes ohne eigentlichen Bezug zum Nierenparenchym oder zur Nebenniere (Abb. 4). Weitere Lymphknoten im Präparat enthielten keinen Hinweis auf eine Lymphominfiltration. In unserer interdisziplinären Tumorkonferenz wurde nach weiteren Staging-Untersuchungen eine adjuvante Radiotherapie des Lokalbefundes durchgeführt. In einem Kontroll-Staging nach einem Jahr ergab sich kein Anhalt für ein Rezidiv, sodass von einer kompletten Remission ausgegangen werden kann.

Patient 3

Ein 75-jähriger Patient mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase wurde uns zur radikalen Zystektomie zugewiesen. Es ist ein abdominelles Non-Hodgkin-Lymphom (Erstdiagnose 1996) bekannt. Nach 3-maliger Chemotherapie bestand ein stabiler Befund. Es erfolgte die Zystektomie mit Anlage eines Ileum-Conduits. Intraoperativ erfolgte eine ausgedehnte Staging-Lymphadenektomie (37 entfernte Lymphknoten). Das histologische Ergebnis erbrachte neben dem bekannten Harnblasen-Ca ein Prostatakarzinom (pT3b N1 [2 von 37 Lymphknoten befallen], Gleason-Score $4 + 3 = 7$) und 2 Lymphknoten mit Infiltration eines malignen Lymphoms. In der referenzpathologischen Begutachtung ergab sich das bekannte indolente maligne Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe, speziell durch eine chronisch lymphatische Leukämie (CLL) vom B-Typ. Eine weitere Therapie des Lymphom-Befundes war in diesem Falle nicht notwendig, da es sich um einen seit Jahren stabilen Befund handelt und die Therapie des Prostatakarzinoms vorrangig ist.

Patient 4

Ein 81-jähriger Patient mit einer Phimose wurde uns zur Zirkumzision in Lokalanästhesie überwiesen. Bei dem Patienten war eine Mycosis fungoides (T-Zell-Lymphom v. a. der Haut)



Abbildung 2: CT-gesteuerte Feinnadel-Biopsie der paraaortalen Raumforderung.

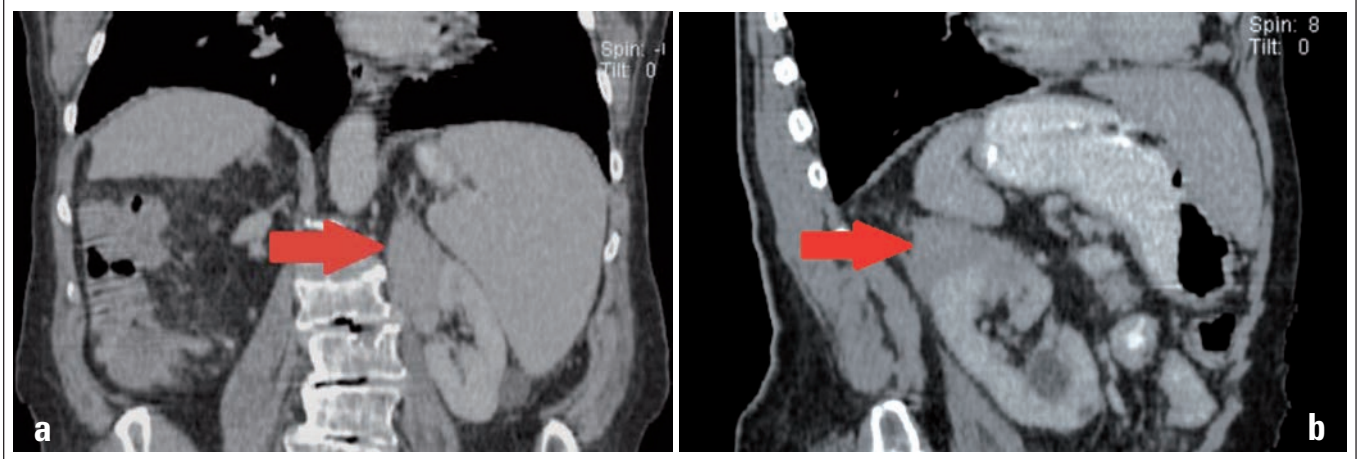


Abbildung 3: Raumforderung der li. Nebenniere in der (a) koronaren und (b) sagittalen Ebene (unten).

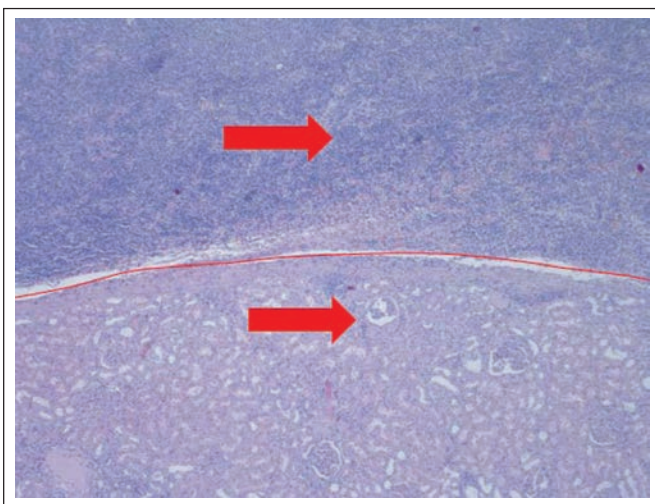


Abbildung 4: Histologisches Präparat mit Anteilen des Lymphoms (oberer Pfeil) und normalem Nierengewebe (unterer Pfeil) mit einer klaren Trennung.

bekannt. Eine Chemotherapie wurde bereits durchgeführt. In dem histologischen Befund der Vorhaut ergab sich ebenfalls das bekannte T-Zell-Lymphom. In der Folge kam es zu einem raschen Fortschreiten der Erkrankung. Eine Chemotherapie und eine palliative Radiatio der größten Herde zur Symptomkontrolle wurden vom Patienten abgelehnt.

Patient 5

Ein 77-jähriger Patient wurde uns konsiliarisch mit einer Makrohämaturie vorgestellt. Bei der Untersuchung des Patienten stellten wir einen Hodentumor fest. Es erfolgte die Semikastration. In den folgenden Staging-CTs zeigte sich eine LK-Vergrößerung re. inguinal von kleinerem Ausmaß als der Hodentumor. Nebenbefundlich lag ein T1G3- und Carcinoma-in-situ-Urothelkarzinom der Harnröhre vor. Der histologische Befund des Hodentumors ergab nach Begutachtung durch einen Referenzpathologen eine Hodeninfiltration durch ein NHL der B-Zell-Reihe von hohem Malignitätsgrad. Nach weiteren Staging-Untersuchungen ohne Hinweis auf einen weiteren Befall erfolgte die Port-Anlage zur Durchführung einer Chemotherapie nach dem R-CHOP-Schema (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxy-Doxorubicin, Vincristin und Prednison). Unter laufender Chemotherapie kam es zu einer Pneumonie mit einer respiratorischen Globalinsuffizienz, an welcher der Patient verstarb.

Patient 6

Ein 70-jähriger Patient stellte sich mit einer unklaren schmerzlosen Raumforderung des Hodens bei uns vor. Anamnestisch wurde er vor 6 Jahren wegen eines NHL des Okzipitallappens behandelt. Es erfolgte die komplikationslose hohe Semikastration. Der histologische Befund ergab ein Rezidiv des NHL der B-Zell-Reihe. Nach weiteren Staginguntersuchungen ohne Hinweis auf eine weitere Ausbreitung erfolgte synchron eine Chemotherapie und Radiatio des Lokalbefundes. In der weiteren, mittlerweile 10-jährigen Nachsorge kam es zu keinem Rezidiv mehr.

Diskussion

Maligne Lymphome, die sich im Urogenitaltrakt manifestieren, sind nicht selten. Bei einer Erstmanifestation von bis zu 15 % bedeutet dies, dass mehr als jedes zehnte Lymphom zuerst mit „urologischen Symptomen“ klinisch apparent wird. Bereits eine genaue Anamnese nach malignen Erkrankungen kann die diagnostischen Wege in die Richtung eines Lymphoms lenken. So hatten 2 unserer Patienten bereits ein Lymphom in der Vorgeschichte. Die bildgebende Diagnostik mittels CT oder MRT spielt bei der Diagnoseentscheidung, ob es sich um eine primär urologische oder eine systemisch generalisierte Erkrankung handelt, eine entscheidende Rolle [1]. Dies klärt den Lokalbefund, kann oft Hinweise auf die richtige Diagnose Lymphom geben und die Frage nach einem eventuellen Primarius weiter klären. Die Positronen-Emissions-Tomographie-CT (PET-CT) mit Fluorine-18-Fluorodeoxyglukose kann die Detektion von Metastasen im initialen Staging eines M. Hodgkin verbessern. Dies kann zu einer Einteilung in ein höheres Tumorstadium und damit zu einem anderen Therapieregime führen [14]. Der Nutzen als routinemäßige Anwendung im Rahmen des Re-Stagings ist jedoch bisher nicht erbracht [15].

Mit 5–7 % aller malignen Hodenneoplasien nimmt das maligne Lymphom des Hodens eine sehr häufige urologische Manifestation eines Lymphoms ein [16]. Die Häufigkeit nimmt hier ab dem 50. Lebensjahr zu [17]. Von einem primären Befall des Hodens wird ausgegangen, wenn bei den Staging-Untersuchungen kein Herd außerhalb des Hodens gefunden wird, der größer ist als der Hodentumor selbst [18]. In diesem

Fall bietet die chirurgische Therapie als Kombinationstherapie mit einer Radiatio oder Chemotherapie die besten Überlebenschancen [19]. Dies ist einer der wenigen Fälle, in denen eine chirurgische Therapie eines malignen Lymphoms im Urogenitaltrakt indiziert ist. Aufgrund einer hohen Rezidivrate im Bereich des kontralateralen Hodens von ca. 50 % sind regelmäßige sonographische Kontrollen notwendig [20]. Bei allen anderen Manifestationen eines Lymphoms im Urogenitaltrakt spielt die primäre operative Therapie eine untergeordnete Rolle. Durch eine eventuell biopsische Sicherung des Befundes wäre in vielen Fällen eine ausgedehntere operative Therapie vermeidbar (Fall 2), da die Patienten meist nicht von dieser profitieren, wie z. B. bei einem Lymphom der Niere. Hierbei ist die Standardtherapie eine Chemotherapie nach dem CHOP-Schema [21]. Bei einem unklaren Nierenbefund in der Bildgebung sollte vor einer Nephrektomie eine Biopsie in Erwägung gezogen werden. Diese hat eine niedrige Komplikationsrate mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit einer Tumorzellverschleppung [22]. Dadurch kann eine eventuell unnötige Nephrektomie verhindert werden. Zusätzlich wird die Zeit bis zur Diagnosestellung verkürzt. Aufgrund der Schwierigkeit der exakten Diagnosestellung und der sehr heterogenen Gruppe an Lymphomen sind das Hinzuziehen einer Referenzpathologie und die Anfertigung einer Immunhistochemie in den allermeisten Fällen nötig. Nach der histologischen Sicherung der exakten Diagnose folgt in der Regel eine Vielzahl von Staging-Untersuchungen, wie exemplarisch in Fall 1 berichtet wurde. Aufgrund der multimodalen Therapieansätze – Chemotherapie, Radiatio, Antikörpertherapie (und „watch and wait“) oder eine Kombination der Möglichkeiten – ist eine interdisziplinäre Fallvorstellung des Patienten nötig. Dies sollte das weitere benötigte Staging und die Therapie klären. Auch die weitere Betreuung sollte von Urologen, Onkologen und Radiologen gemeinsam erbracht werden. Nur so ist ein optimaler Erkrankungsverlauf für den Patienten möglich.

■ Relevanz für die Praxis

- Lymphome manifestieren sich nicht selten im Urogenitaltrakt.
- Die Bildgebung hilft bei der Differenzialdiagnostik und bei der Suche nach weiteren Ausbreitungen.
- Die histologische Sicherung ist wichtig.
- Biopsien der Befunde vermeiden ev. größere operative Eingriffe.
- Die genaue Klassifikation kann oft nur schwer getroffen werden.
- Eine interdisziplinäre Betreuung des Patienten ist wichtig.

■ Interessenkonflikt

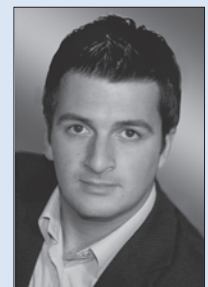
Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Sievers KW. Diagnostik und Einstufung maligner Lymphome durch die schnittbildgebenden Verfahren CT/MRT. *Onkologe* 1997; 3: 174–9.
2. Stein H, Hummel M, Jöhrens K, et al. Klassifikation und Pathogenese der malignen Lymphome. *Internist (Berl)* 2007; 48: 351–61.
3. Lewis HJ, Stewart ID, Seywright M, et al. Urinary tract lymphoma. *Br J Urol* 1986; 58: 16–8.
4. Rezuze WN, Tsongalis GJ. Molecular genetic applications to the diagnosis of lymphoma. In: Coleman WB, Tsongalis GJ (eds). *Molecular Diagnostics*. Humana Press Inc, Totowa, NJ, 2005; 393–413.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed 4th). IARC Press, Lyon, 2008.
6. Herold G. *Innere Medizin*. Köln, 2008; 61–6.
7. Engert A. Aktuelle Therapiestrategien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG). *Onkologe* 2010; 16: 28–34.
8. Eich HT, Kriz J, Müller RP. Evolution of radiation therapy within the German Hodgkin Study Group trials. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 1073–80.
9. Thieblemont C, Coiffier B. Combination of chemotherapy and monoclonal antibodies for the treatment of lymphoma. *Int J Hematol* 2002; 76: 394–400.
10. Gao G, Liang X, Jiang J, et al. A systematic review and meta-analysis of immunotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2010; 49: 3–12.
11. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003; 63: 803–43.
12. Michallet AS, Coiffier B. Recent developments in the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood Rev* 2009; 23: 11–23.
13. Coiffier B. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a look over the past decade. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7 (Suppl 1): S7–13.
14. Connors JM. Positron emission tomography in the management of hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 317–22.
15. El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P, et al. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. *Haematologica* 2011 [Epub ahead of print].
16. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 259–69.
17. Horne MJ, Adeniran AJ. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1363–7.
18. Visco C, Medeiros LJ, Mesina OM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma affecting the testis: is it curable with doxorubicin-based therapy? *Clin Lymphoma* 2001; 2: 40–6.
19. Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. *Kompensum internistische Onkologie*. Springer, Berlin, 1999.
20. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 20–7.
21. Navas Martinez MC, Escudero Molina R, Soto Delgado M, et al. Bilateral primary renal lymphoma: case report and bibliographic review. *Arch Esp Urol* 2011; 64: 904–7.
22. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 563–70.

Daniel Koch

Geboren 1984. 2003–2009 Studium der Humanmedizin in Regensburg. Seit 2010 Assistenzarzt in der Klinik für Urologie und Kinderurologie am Klinikum Fürth.



Vergleich der Wirksamkeit von Physiotherapie, apparativem Kontinenztraining und Ganzkörpervibration zur Behandlung der Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie

M. Zellner

Kurzfassung: Trotz Verbesserung der Neuroprotektion bei radikaler Prostatektomie kommt es dennoch häufig zu subjektiv belastenden Störungen der (Früh-) Kontinenz. Als kausale Therapie in der Hand des qualifizierten Therapeuten anerkannt ist die qualifizierte Physiotherapie. In einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie wurde die Effizienz einer standardisierten Rehabilitationsbehandlung mit physiotherapeutischem Kontinenztraining bei einer Kontrollgruppe (n = 25) mit einem zusätzlichen apparativen Training (Myo 420®; kombinierte Elektrostimulation und apparatives Biofeedback) (n = 25) und mit Ganzkörpervibration (FitVibe medical®) (n = 25) verglichen. Prä- und posttherapeutisch ausgewertet wurden IPSS, IPSS-LQ, Pad-Test, Beckenbodenspannung, maximale Harnflussrate, Miktionsvolumen, Serumtestosteron und Blutzuckerspiegel. Innerhalb der Behandlungsdauer von 3–4 Wochen kam es in allen 3 Gruppen zu einer statistisch signifikanten Verbesserung von IPSS und IPSS-LQ. Für die Gruppe mit Ganzkörpervibration waren die Ergebnisse für die Reduktion des Urinverlustes (Pad-Test) sowie für die Zunahme des Miktionsvolumens und der maximalen Harnflussrate statistisch signifikant. Während sich für die isolierte Physiotherapie innerhalb der kurzen Behandlungsdauer lediglich ein Trend für die Verbesserung der Beckenbodenkraft nachweisen ließ, war der Unterschied für beide apparative Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Dadurch wird deutlich, dass für eine kontinuierliche Verbesserung der Kontinenz und einen nachhaltigen Therapieerfolg die konsequente Fortsetzung des Trainings auch unter häuslichen Bedingungen entscheidend ist. Unter kontrollierten Bedingungen konnten die Wirksam-

keit, Akzeptanz und Verträglichkeit eines standardisierten Kontinenztrainings unter den Bedingungen einer stationären urologischen Rehabilitation bestätigt werden. Eine weitere Effizienzsteigerung kann durch den zusätzlichen Einsatz einer kombinierten Elektro- und mehrkanaligen Biofeedbackbehandlung oder einer Ganzkörpervibration erreicht werden. Aufgrund der unterschiedlichen kausalen therapeutischen Ansätze und Wirkungen sollte der Frage einer weiteren Therapieoptimierung durch die Kombination aller 3 Behandlungskomponenten im Rahmen einer kontrollierten Studie nachgegangen werden.

Schlüsselwörter: Prostatektomie, Inkontinenz, Beckenbodentraining, Biofeedback, Ganzkörpervibration, Physiotherapie

Abstract: Comparison of Efficiency of Physical Therapy, Combined Electro Stimulation and Biofeedback Device, and Whole Body Vibration Therapy for the Treatment of Incontinence After Radical Prostatectomy. In spite of improvement in nerve-sparing operation techniques in radical prostatectomies, a bothersome disturbance of (early) continence is seen in a number of patients that could not be neglected, which appears over several months. Qualified physiotherapy is appreciated as causal therapy in the hand of qualified therapists. In an open randomised controlled trial, the efficacy of a standardised rehabilitation therapy with physiotherapeutic instructed pelvic floor re-education (n = 25) as control was compared to a group with additional combined electro stimulation and biofeedback device (Myo

420™; n = 25) and a group with whole body vibration therapy (FitVibe medical™; n = 25). Pre- and post therapeutic evaluation of International Prostate Symptom Score (IPSS), the enclosed question about quality of life (IPSS-QL), pad-test, pelvic floor strength, maximum uroflow, micturition volume, serum testosterone, and blood glucose was done. Within the treatment duration of 3–4 weeks, a statistically significant improvement of IPSS and IPSS-QL was seen in all treatment groups. Due to whole body vibration, reduction of urine loss (pad-test), increase of voided volume, and maximum uroflow were statistically significant. Whereas for isolated physiotherapy during the short therapy duration merely a trend for the improvement of pelvic floor muscle strength was seen, the difference was significant in the Myo 420- and the whole body vibration group, respectively. It was shown that a continuous improvement in continence depends on the consistent continuation of the training also under domestic conditions. The controlled trial conditions also confirm efficacy, acceptance, and tolerance of a standardised pelvic floor re-education under the conditions of an urological inpatient rehabilitation treatment. By additional use of a combined electro- and multichannel biofeedback device or a whole body vibration device, the treatment results could be improved furthermore. Due to the different causal therapeutically approaches and effects, a further therapy optimisation by combination of all 3 components should be evaluated in an additional controlled trial. **J Urol Urogynäkol 2012; 19 (2): 8–15.**

Key words: prostatectomy, incontinence, pelvic floor re-education, biofeedback, whole body vibration, physiotherapy

■ Einleitung

Nach radikaler Prostatektomie kommt es nahezu unvermeidlich zu Störungen der Blasenfunktion. Die Inzidenz einer postoperativen Inkontinenz, z. B. ein Jahr nach radikaler Prostatektomie, wird in der Literatur jedoch nach wie vor mit einer erheblichen Streubreite zwischen ca. 6 % [1] und 40 % [2] angegeben. Ursächlich hierfür sind sicherlich unterschiedlich angewandte Definitionen der Harninkontinenz ebenso wie die subjektiven Bewertungen durch therapiebeteiligte

und -unbeteiligte Beobachter [3]. Daneben werden Defizite in der Funktion von externem Sphinkter und Beckenboden ebenso diskutiert wie Detrusorhyperaktivität, Reduktion der Blasenkapazität und neurovaskuläre Läsionen bzw. kombinierte Ursachen [4]. Unbestritten konnten – insbesondere durch zunehmend früher erkannte Tumorstadien und subtile Operationstechniken unter weitgehender Schonung neurovaskulärer Strukturen – die langfristigen Ergebnisse nicht nur für die erektile Potenz, sondern auch für die Belastungsinkontinenz verbessert werden. Dennoch leidet ein nicht unerheblicher Teil der Patienten, vor allem in den ersten Monaten postoperativ, unter einer mitunter erheblich beeinträchtigten Kontinenz. Therapie der ersten Wahl sollten nicht erneute „minimal-invasive Inkontinenzoperationen“ sein, sondern ein qualifiziert durchgeführtes, multimodales Kontinenztraining [5].

Eingelangt am 30. November 2011; angenommen am 6. Dezember 2011

Aus der Urologischen Abteilung, Johannesbad Fachklinik, Bad Füssing, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Michael Zellner, Urologische Abteilung, Johannesbad Fachklinik, D-94072 Bad Füssing, Johannesstraße 2; E-Mail: michael.zellner@johannesbad.de

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für eine physikalische Behandlung

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
– Z. n. radikaler retropubischer Prostatektomie bei PC, Stadium $\leq$ T2 R0 – Belastungsharninkontinenz I, II oder III – Verwendung von ableitenden oder aufsaugenden Hilfsmitteln – Teilnahme am Pad-Test möglich – Teilnahme kognitiv möglich – Aufklärung erfolgt, EV-Erklärung unterschrieben – OP mindestens $\geq$ 22 Tage zurückliegend	– Vollständige Kontinenz – Keine Verwendung von ableitenden oder aufsaugenden Hilfsmitteln – Bekannter Diabetes mellitus mit medikamentöser Behandlungsindikation (Tabletten/Insulin) – Bekannte Epilepsie – Gelenk- und/oder Metallimplantate – Herzschrittmacher – Klinisch relevante Herzrhythmusstörungen und/oder bekannte Herzklappenfehler – Akute Gelenkerkrankungen, klinisch relevante Arthrose – Akute Migräne – Bekannte Cholezystolithiasis und/oder Cholezystitis und/oder Nephrolithiasis – Akute Beschwerden wegen Bandscheibenvorfall – OP < 22 Tage zurückliegend – Nachgewiesene Thrombose oder klinischer Thromboseverdacht – Begleitende postoperative Androgenablation oder geplante Chemotherapie/Radiatio – Florider Harnwegsinfekt – Bekannte Harnröhrenstriktur/Anastomosenge – Floride anale Erkrankungen (z. B. Hämorrhoiden, Fissuren, Rhagaden)

Material und Methodik

Nach Aufklärung, schriftlichem Einverständnis und Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien (Tab. 1) wurden insgesamt 75 Patienten nach radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom $\leq$ T2 M0 N0 R0 prospektiv in 3 Behandlungsgruppen randomisiert. Als Kontrollgruppe „S“ diente ein definierter Behandlungsstandard (Tab. 2) aus physiotherapeutischer Einzel- und Gruppentherapie. Gruppe „G“ erhielt zusätzlich ein apparatives Kombinationstraining (Elektrostimulation und apparatives Biofeedback) mit dem Myo 420® (Abb. 1, 2) über eine Rektalsonde. Bei Gruppe „F“ wurde eine zusätzliche Ganzkörpervibration (FitVibe medical®) (Abb. 3) mit definierten Übungen durchgeführt.

Erfasst wurden demographische Daten, Internationaler Prostata-Symptom-Score (IPSS), standardisierter Windel-Stress-Test (Pad-Test) sowie Art (klein, mittel, groß) und Anzahl der verwendeten aufsaugenden Hilfsmittel, jeweils zu Beginn und am Ende der 3–4-wöchigen stationären Anschlussrehabilitation. Zusätzlich wurde bei allen Patienten zu Beginn und am Ende der Behandlung die Beckenbodenkontraktionskraft mittels Rektalsonde gemessen.

Myo-420-Training

Mit dem Myo-420-Gerät (Abb. 1, 2) wird eine kombinierte Elektrostimulations- und Biofeedbacktherapie des Beckenbodens durchgeführt. Über eine rektale Sonde stimuliert ein elektrischer Impuls den Beckenboden zur Kontraktion. Dadurch sollen Wahrnehmung und willkürliche Steuerung des Beckenbodens verbessert und eine kontinuierliche Kraftsteigerung erreicht werden. Der Stimulation folgt eine Pause zur Erholung der Muskelfasern. Im Anschluss soll der Patient den Beckenboden isoliert möglichst maximal anspannen, so wie es im Rahmen der Physiotherapie geschult wurde. Die erreichte Kraft wird über Leuchtdioden visualisiert (Abb. 2). Je nach individuell erreichter Beckenbodenkraft wird die

Empfindlichkeit des Diodenansprechens (Skala 1 [gering] – 10 [hoch]) vorgewählt. Ein mögliches „faulty feedback“ [3] durch den kontraproduktiven Einsatz von Bauch-, Gesäß- oder Oberschenkelmuskulatur wird über einen zweiten EMG-Kanal über Hautelektroden visualisiert (Abb. 2). Bei erfolgreichem Abtrainieren des Hilfsmuskeleinsatzes werden lediglich geringe oder keine Balkenauslässe mehr erzeugt und damit ein isolierter Einsatz der Beckenbodenmuskulatur konditioniert. Die Kontraktionsphase wird gefolgt von einer Behandlungspause zur Muskelerholung. Danach beginnt ein neuer Behandlungszyklus durch Elektrostimulation. Die Zyklen wurden täglich für jeweils insgesamt 20 Minuten wiederholt.

FitVibe

Bei der Vibration (Ganzkörperschwingungen) werden sämtliche Muskeln des Körpers unbewusst reflektorisch angespannt. Durch therapeutisch angeleitete, definierte Übungen sollen vor allem die Muskeln des Beckenbodens trainiert und gekräftigt werden. Der Patient steht oder sitzt an oder auf einer Schwingungsplatte (vertikale sinusoidale Schwingungen, Frequenz 20–60 Hz). Aufgrund fehlender evidenzbasierter Empfehlungen zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde ein Trainingsprogramm aus täglich 5 Übungen mit einer konstanten Frequenz von 20 Hz gewählt, sodass auch frisch operierte

Tabelle 2: Standardtherapieprogramm während stationärer Rehabilitation

Therapie	Häufigkeit
Krankengymnastik Beckenboden Einzeltherapie	1× pro Woche
Krankengymnastik Beckenboden Gruppentherapie	4× pro Woche
Medizinische Trainingstherapie	2× pro Woche
Kolonmassage	1× pro Woche
Lymphdrainage der Beine	2× pro Woche
Therapeutisches Wandern/Nordic Walking	2× pro Woche
Atemtherapie	2× pro Woche

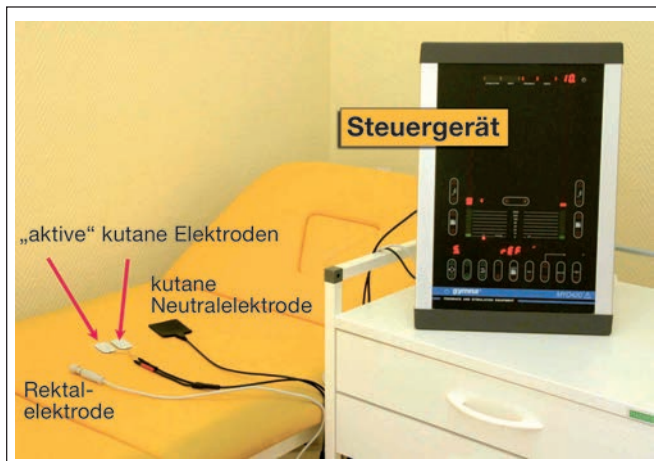


Abbildung 1: Kombiniertes Biofeedback-Elektrotherapie-Trainingsgerät Myo 420®

Patienten (mindestens 3 Wochen postoperativ!) behandelt werden konnten. Die Muskulatur versucht, die erzeugten Schwingungen durch eine Gegenbewegung auszugleichen, und kontrahiert mit der gleichen Frequenz. Im Gegensatz zu einem herkömmlichen Fitnesstraining (etwa 40 % aller Muskelfasern angesteuert) erreicht die Vibration 100 % der Muskeln. Dadurch soll eine rasche Kräftigung erreicht werden.

Testosteronbestimmung

Nachdem es in der Literatur Hinweise darauf gibt, dass es durch ein Vibrationstraining zu einer Steigerung von Hormonwerten, v. a. Testosteron, kommen kann [6], wurde der Testosteronwert zu Beginn und am Ende der Behandlung gemessen. Um potenzielle hormonbedingte Wechselwirkungen zu vermeiden, wurden nur Patienten mit lokal begrenztem, nicht metastasiertem und kurativ reseziertem Tumor aufgenommen

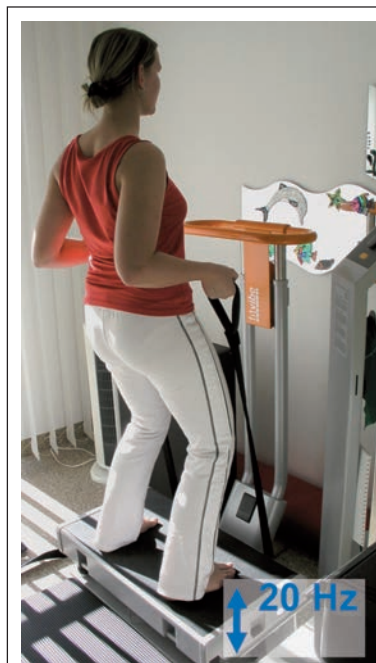
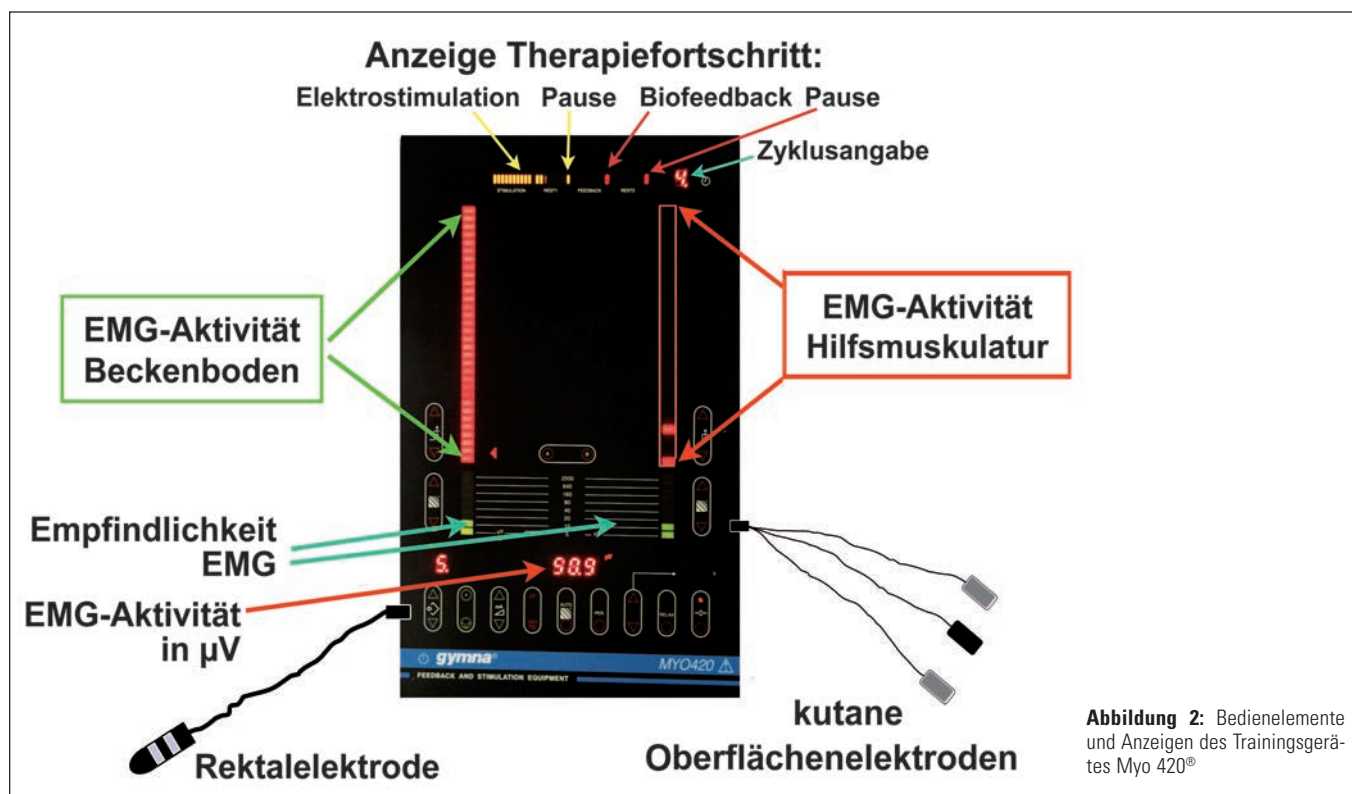


Abbildung 3: Kontinenztraining mit dem Ganzkörper-Vibrationsgerät (FitVibe medical®)

($\leq T2$ N0 M0 R0). Zum Nachweis vibrationsbedingter Hormonveränderung wurden die Testosteronkontrollen auch bei den anderen Behandlungsgruppen durchgeführt.

Blutzuckerscreening

Durch die kräftige Muskelaktivität während der Behandlungen, vor allem während der Vibrationstherapie, wird reichlich Energie (Glukose) verbraucht. Um potenziell relevante Hypoglykämien zu vermeiden, wurden 1× wöchentlich vor und nach der jeweiligen Therapie die Veränderungen in den Behandlungsgruppen gemessen.



Statistische Auswertungen

Die Einflüsse der verschiedenen Behandlungsprotokolle auf beide physikalische Parameter wie maximale Harnflussrate und Miktionsvolumen auf den Pad-Test oder die Fragebögen wurden mit dem einseitigen t-Test für verbundene Stichproben ausgewertet. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem zweiseitigen t-Tests für unverbundene Stichproben analysiert. Alle Analysen wurden mit den Statistikfunktionen des Programms Microsoft Excel durchgeführt. Das Signifikanz-Niveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

Es konnten 75 Patienten ausgewertet werden (25 Patienten Standard-Physiotherapie, je 25 Patienten mit zusätzlicher Anwendung von entweder kombinierter Myo-420- oder Vibrations-therapie). Hinsichtlich Alter, Zeit nach der Operation und Gleason-Score waren die Behandlungsgruppen statistisch gleichverteilt. Lediglich in der Standardgruppe S waren Gewicht und Größe im Vergleich zu Gruppe G statistisch signifikant höher. Ebenso war der BMI in der Gruppe F im Vergleich zu der Gruppe S statistisch signifikant niedriger (Tab. 3).

Internationaler Prostata-Symptom-Score (IPSS) und Lebensqualität (LQ)

In allen 3 Gruppen wurde eine signifikante Verbesserung des Gesamtscores erreicht. Während sich die Kontrolle S um durchschnittlich 5,9 Punkte verbesserte, reduzierte sich der Score unter Vibration (Gruppe F) um durchschnittlich 6,6 Punkte. Durch kombinierte Elektro-Biofeedbacktherapie (Gruppe G) betrug die Verbesserung im Schnitt 4,2 Punkte. Die Unterschiede waren für alle Gruppen statistisch signifikant ($p < 0,0001$) (Abb. 4). In allen 3 Behandlungsgruppen verbesserte sich die Lebensqualität statistisch signifikant (Gruppe S: $-1,8$; Gruppe F: $-1,7$; Gruppe G: $-1,4$ Punkte; $p < 0,0001$) (Abb. 5).

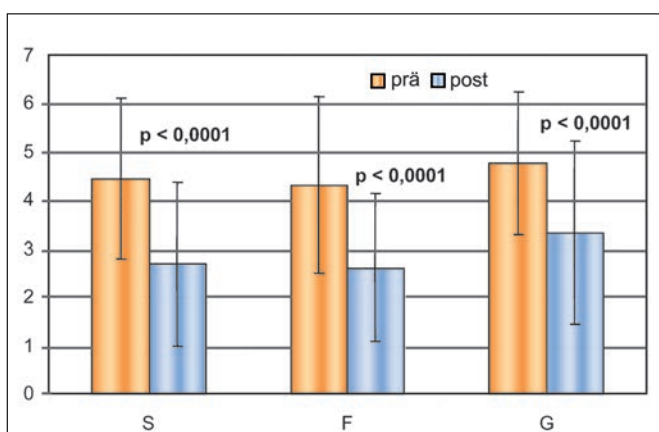


Abbildung 5: IPSS-Lebensqualität vor und nach Therapie

Tabelle 3: Ergebnisse der Behandlungsgruppen S, F und G

	S $\pm$ SD	F $\pm$ SD	G $\pm$ SD	Signifikanzniveau		
				S/G	S/F	G/F
IPSS	13,0 $\pm$ 7,7	12,9 $\pm$ 5,6	12,9 $\pm$ 7,5	0,94	0,95	0,98
LQ	4,4 $\pm$ 1,7	4,3 $\pm$ 1,8	4,8 $\pm$ 1,5	0,48	0,81	0,35
Pad	23,2 $\pm$ 31,0	40,7 $\pm$ 56,4	41,3 $\pm$ 40,5	0,09	0,18	0,97
Kraft	7,9 $\pm$ 7,0	6,4 $\pm$ 2,3	5,6 $\pm$ 1,7	0,12	0,31	0,16
$Q_{\max}$	17,0 $\pm$ 12,4	19,4 $\pm$ 7,3	21,0 $\pm$ 11,1	0,24	0,41	0,57
V	202 $\pm$ 111	209 $\pm$ 84	233 $\pm$ 111	0,34	0,83	0,40
Testosteron	4,6 $\pm$ 1,8	4,0 $\pm$ 1,3	4,2 $\pm$ 1,4	0,40	0,17	0,55
Glukose	-5,96 $\pm$ 14,20	-6,72 $\pm$ 7,52	-3,44 $\pm$ 7,41	0,44	0,81	0,13

Windel-Stresstest (Pad-Test)

Während die Unterschiede der bei Belastung verlorenen Urinmenge in den Gruppen S und G vor und nach Therapie statistisch nicht signifikant besser waren ($S = 23,2 \pm 31,0$ ml; $G = 41,3 \pm 40,5$ ml; p jeweils $> 0,5$), zeigte sich in der Vibrationsgruppe eine statistisch signifikante Volumenreduktion ($F_{\text{prä}} = 40,7$ g; $F_{\text{post}} = 10,9$ g; $p < 0,01$) (Abb. 6).

Maximale Harnflussrate und Miktionsvolumen

Der maximale Harnfluss und das Miktionsvolumen haben sich lediglich in der Vibrationsgruppe F statistisch signifikant verbessert ($Q_{\max} = +4,3$ ml/s; $V = +41,2$ ml/s; jeweils $p < 0,05$). In den Behandlungsgruppen S ($Q_{\max} = 17,0 \pm 12,4$ ml/s; $V = 202 \pm 111$ ml/s) und G ($Q_{\max} = 21,0 \pm 11,1$ ml/s; $V = 233 \pm 111$ ml/s) waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant (Abb. 7, 8).

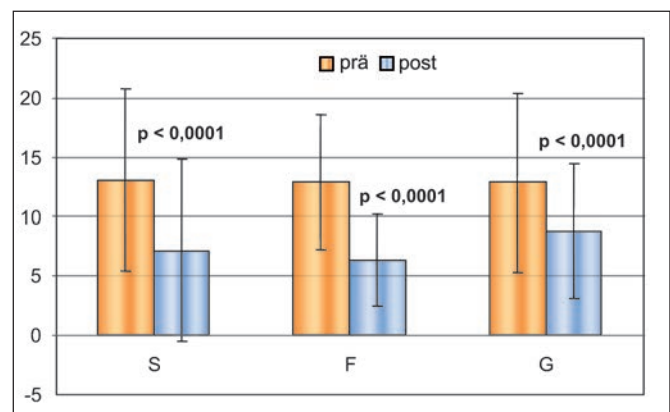


Abbildung 4: IPSS vor und nach Therapie

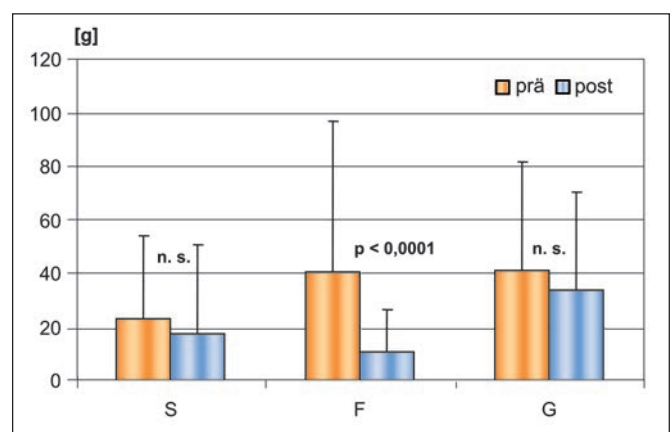


Abbildung 6: Pad-Test vor und nach Therapie

Testosteron

Die Testosteronwerte für Kontroll- (S), Vibrations- (F) und Myo-420-Gruppe (G) lagen vor Therapie bei $4,61 \pm 1,75$, $3,99 \pm 1,25$ und $4,22 \pm 1,38$ ng/ml. In allen 3 Gruppen haben sich die Werte nach Therapie statistisch signifikant, jedoch klinisch unbedeutend reduziert ($3,71 \pm 1,65$; $3,42 \pm 1,47$; $3,85 \pm 1,59$; S: $p < 0,0001$; F und G: $p < 0,05$) (Abb. 9).

Blutzuckerwerte

Die vor und nach Therapie bestimmten Blutglukosewerte in der Kontroll-, FitVibe- und Myo-420-Gruppe haben sich innerhalb und zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant verändert (jeweils $p > 0,05$) (Abb. 10).

Diskussion

Trotz modernster Operationstechniken lässt sich vor allem in der frühen postoperativen Phase nach radikaler Prostatektomie und Zystektomie mit Neoblasenbildung ein ungewollter Urinverlust nicht bei allen Patienten sicher vermeiden. Im Rahmen einer offenen, randomisierten, kontrollierten Therapiestudie wurden die Ergebnisse einer standardisierten Rehabilitationsbehandlung unter isolierter physiotherapeutischer Anleitung mit den Ergebnissen einer additiven Anwendung – entweder einer kombinierten Elektrostimulation mit apparativem Biofeedback oder einer Ganzkörpervibrationstherapie – verglichen. In allen 3 Therapiegruppen konnte die Wirksamkeit der Behandlung, gemessen mit dem IPSS, der Lebens-

qualität (IPSS-LQ) und der Beckenbodenkraft, statistisch signifikant nachgewiesen werden. Zu Beginn lag der Urinverlust im Pad-Test bei 0–254 g, im Median bei 22,6 g, die korrespondierende Anzahl aufsaugender Hilfsmittel unterschiedlicher Saugstärke lag bei 1–16, im Median bei 5.

Konservative Therapiemethoden, z. B. ein physiotherapeutisch geführtes „Beckenbodentraining“, werden zur Behandlung der (postoperativen) Belastungsharninkontinenz leitlinienkonform stets als Therapie der 1. Wahl empfohlen. Dennoch werden sie noch immer weitgehend nicht als multimodales Therapiekonzept eingesetzt und oftmals werden die Maßnahmen von mehr oder weniger qualifizierten Therapeuten vorgenommen. Häufig finden sich kontraproduktive Therapieanleitungen im Sinne eines „faulty feedback“ [3]. Auch bestehen, nicht zuletzt aufgrund der unbefriedigenden Datenlage [4], unverändert Zweifel an der nachhaltigen Wirksamkeit therapieunterstützender apparativer Behandlungsverfahren (z. B. apparatives Biofeedback, Elektrostimulation u. a.). Daraus resultiert eine immer restriktivere Kostenübernahme durch die Kostenträger. Demgegenüber werden die Therapieergebnisse von erfahrenen Pragmatikern in der täglichen Praxis sehr positiv bewertet.

In vielen Bereichen der Medizin haben sich Biofeedback-techniken bereits als wesentlicher Therapiebestandteil etabliert, z. B. zur Stressbewältigung und Entspannungstherapie, in der Schmerztherapie, zur Behandlung von Durchblutungsstörungen etc. Ihr Prinzip ist, durch zeitgleiche Rückmeldung normalerweise unbewusst ablaufender Körperfunktionen die

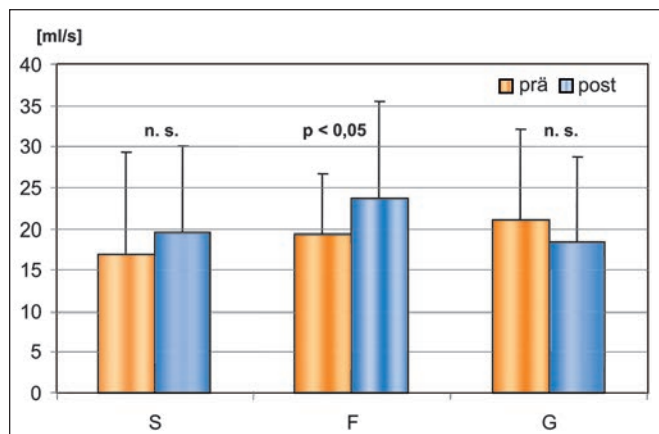


Abbildung 7: Maximale Harnflussrate vor und nach Therapie

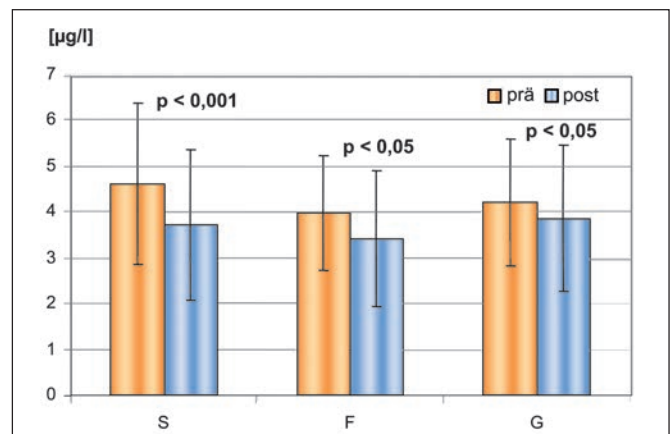


Abbildung 9: Testosteronspiegel vor und nach Therapie

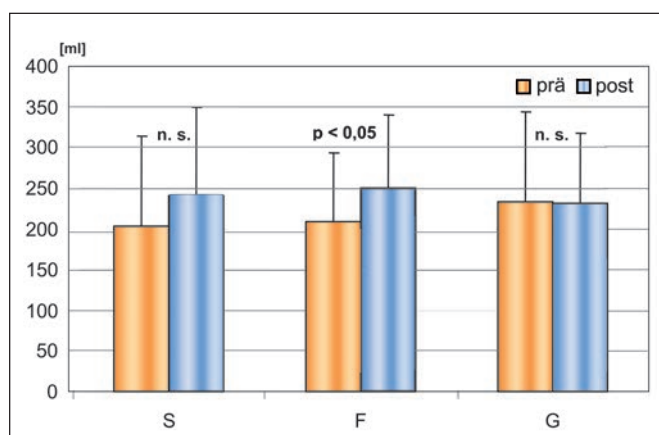


Abbildung 8: Miktionsvolumen vor und nach Therapie

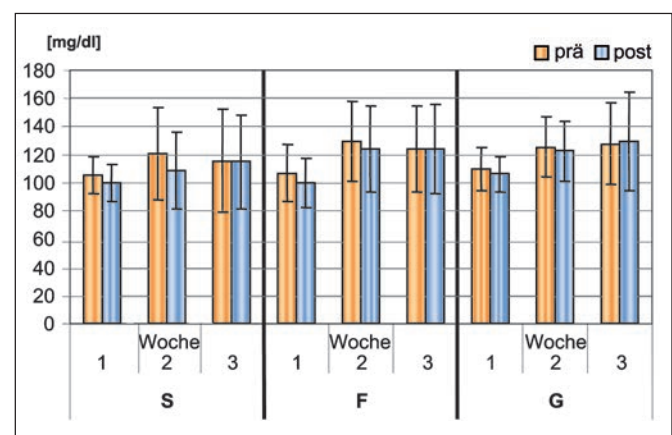


Abbildung 10: Blutzuckerspiegel vor und nach Therapie

bewusste Kontrolle dieser Funktionen zu ermöglichen, durch konsequentes Training zu verbessern und Fehlsteuerungen („faulty feedback“) zu reduzieren oder zu verhindern. Physiologische Grundlage sind Afferenzen (z. B. Muskel-, Sehnen-, Gelenkspindeln), die den aktuellen Funktionszustand der Muskulatur an das zentrale Nervensystem, u. a. an den motorischen Kortex, melden. Biofeedback-Training bewirkt die optische, akustische und/oder taktile Aktivierung zusätzlicher Afferenzen. Dadurch wird die trainierte Muskulatur besser wahrgenommen und gleichzeitig werden neuronale Regelkreise bei verbesserter zentralnervöser Kontrolle optimiert [7]. Eine Verbesserung der Kontinenz durch Biofeedback-Training erfolgt im Verlauf durch die Optimierung des regelrechten Einsatzes der Beckenbodenmuskulatur unter Belastung. Werden mehrkanalige Systeme für die gleichzeitige Darstellung sowohl der Beckenboden- als auch der Hilfsmuskulatur verwendet, kann ein kontraproduktives „faulty feedback“ durch zeitgleiche Kontraktion artifizieller Muskelgruppen (z. B. Gesäß-, Oberschenkel-, Bauchmuskulatur) abtrainiert und langfristig vermieden werden.

■ Multimodales Kontinenztraining – Biofeedback für den Beckenboden

Für die Beurteilung der spontanen postoperativen Kontinenzrate wird in der Literatur eine postoperative Latenz von 12–18 Monaten veranschlagt. Durch ein qualifiziertes, multimodales Kontinenztraining (einer Kombination aus qualifizierter Physiotherapie, Elektrostimulation und/oder apparativem Biofeedback und Anwendungstraining unter Alltagsbedingungen) lässt sich für die Mehrzahl der Patienten diese Zeit auf wenige Wochen bis Monate verkürzen. Durch konsequentes Training der insuffizienten Beckenbodenmuskulatur werden neben der Koordinationsfähigkeit auch die muskuläre Ausdauer und Kraft gestärkt.

Personelles Biofeedback: Physiotherapie

Dem Patienten müssen zunächst grundlegende anatomische und physiologische Kenntnisse vermittelt werden. Die taktile Begleitung des Patienten (Tastung des Beckenbodens durch den Patienten selbst und fortlaufende Korrektur durch den Therapeuten während des aktiven Trainings) sind für einen gezielten Abbau des „faulty feedback“ wegweisend. Unter qualifizierter therapeutischer Anleitung trainiert der Patient kontinuierlich den bewussten, isolierten Einsatz der Beckenbodenmuskulatur unter Belastung. Dies verbessert, oft bereits nach kurzer Zeit, spürbar seine Kontinenz unter Alltagsbedingungen (Koordinationsoptimierung). Daneben führt ein gezieltes Muskeltraining zu Muskelhypertrophie und steigert konsekutiv Ausdauer und Kraft, indem die Anzahl rekrutierter Motoreinheiten und die Exzitationsfrequenz erhöht werden (neurale Adaption) [8, 9].

Elektro-neurostimulation

Die intermittierende anale, vaginale oder oberflächliche kutane Elektrostimulation des N. pudendus führt zu einer wiederholten Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur. Diese nimmt der Patient bewusst wahr und kann so ihren Einsatz isolierter trainieren. Daneben wird die Elektrostimulation für ein gezieltes Krafttraining eingesetzt. Voraussetzung ist eine maximale, erschöpfende Kontraktion, gefolgt von einer ausreichend

langen Erholungsphase (Restitution der intramuskulären Energiespeicher und Funktion der motorischen Endplatte). Eine (physiologische) Stimulationsfrequenz um 50 Hz gilt als ausreichend. Höhere Frequenzen führen zu rascherer Ermüdung. Um eine Depolarisation und damit eine Kontraktion auszulösen, müssen Impulsdauer und -stärke einen Mindestwert überschreiten. Die Steigerung eines oder beider Parameter verstärkt die Muskelkontraktion. Abhängig von der Ausbildung des Unterhautfettgewebes (Isolation!) werden bei Stromstärken von etwa 100 mA alle motorischen Einheiten angesprochen. Bei noch höherer Stromstärke nimmt die Kraft nicht mehr wesentlich zu [10–12]. Daneben kann die Elektroneuromodulation über eine Reflexinhibition wirksam einer begleitenden Detrusorhyperaktivität entgegenwirken [13, 14].

Apparatives Biofeedbacktraining

Unsere Studie konnte bestätigen, dass nach Erlernen der sicheren und selektiven Kontraktion des Beckenbodens das Kontinenztraining durch ein apparatives Biofeedbacktraining effektiv unterstützt werden kann. Mit dem Myo-420-Gerät wird über eine rektale Sonde die EMG-Aktivität der Beckenbodenmuskulatur und über kutane Elektroden jene der artifiziellen Hilfsmuskulatur abgeleitet, visualisiert und quantitativ (in μV) ausgewertet. Zeitgleich erhält der Patient die Rückmeldung über den Funktionszustand seines Beckenbodens und lernt im Lauf des Trainierens, ihn zunehmend sicher zu kontrollieren. Im Vergleich zu alleiniger Physiotherapie und bei Kombination mit Ganzkörpervibration lässt sich der größte Kraftzuwachs der Beckenbodenmuskulatur durch das apparative Biofeedbacktraining in Kombination mit Physiotherapie erreichen (Abb. 11).

Ganzkörpervibration

Bereits frühere Untersuchungen konnten zeigen, dass mit der Ganzkörpervibration ein aktives Muskeltraining [15] mit positiven Effekten auf Kraft und Ausdauer der Muskulatur einhergeht [16, 17]. Bei Frauen ließ sich die Beckenbodenaktivierung vor allem bei Beckenbodeninsuffizienz statistisch signifikant verbessern [18].

In der frühen postoperativen Phase verlieren nur vereinzelt Patienten auch im Liegen und bei körperlicher Ruhe ungewollt Urin. Erst bei körperlicher Anstrengung führen die (noch) fehlende koordinierte Aktivierung sowie die fehlende Kraft und Ausdauer des muskulären Beckenbodens zu ungewolltem Urinverlust.

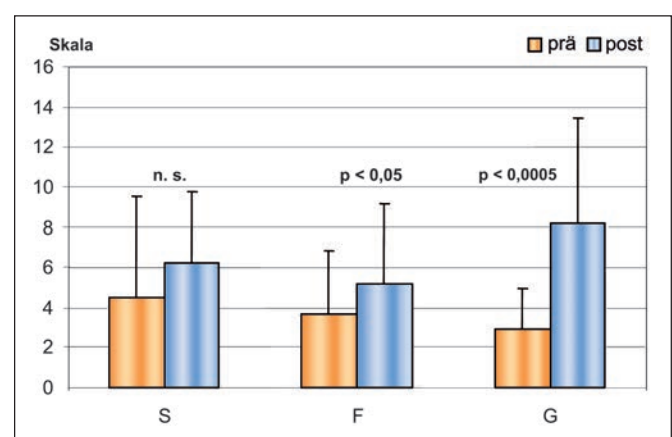


Abbildung 11: Spannung Beckenboden-EMG vor und nach Therapie

Voraussetzung für ein erfolgreiches Kontinenztraining ist, dass der Patient zu Beginn seinen Beckenboden korrekt und willkürlich kontrahieren kann. Häufig werden jedoch, meist unbemerkt, artifizielle Muskelgruppen (v. a. Abdominal-, Glutäal- und Beinmuskulatur) angespannt. Zusätzlich wird bei dieser meist mit hohem Kraftaufwand durchgeführten Anspannung vergessen zu atmen. Dadurch wird das Training nicht nur als sehr anstrengend empfunden, sondern kann auch nicht zielführend sein. Durch den Einsatz von Biofeedback-Techniken lässt sich das therapeutische Ergebnis optimieren.

Durch intensive Aufklärung und Schulung sowie permanente Rückmeldung durch den tastenden Therapeuten kann der Betroffene sehr schnell den bewussten, koordinierten Einsatz der Beckenbodenmuskulatur erlernen und innerhalb kurzer Zeit seinen Kontinenzgrad verbessern. Voraussetzung ist allerdings die stete und bewusste Aktivierung des Beckenbodens bei Belastung. Einigen Patienten gelingt es allerdings trotz intensiver Anleitung nicht oder nicht vollständig, diese Koordinationsoptimierung umzusetzen.

In unserer Untersuchung konnten wir nachweisen, dass es durch die Ergänzung des physiotherapeutischen Trainings mittels Ganzkörpervibration zu einer signifikanten Verbesserung der Koordination kommt. Dadurch können bereits nach kurzer Trainingsdauer eine signifikante Reduktion des Urinverlustes, gemessen an der Zahl verwendeter Vorlagen (Abb. 6), sowie eine signifikante Verbesserung der maximalen Harnflussrate (Abb. 7) bei signifikanter Zunahme des Miktionsvolumens (Abb. 8) nachgewiesen werden. Damit hat sich auch die Ganzkörpervibration als effektive, gut akzeptierte, nebenwirkungsfreie und innerhalb kurzer Zeit wirksame apparative Ergänzung in dem Konzept eines multimodalen Kontinenztrainings bestätigen lassen.

Neben der raschen Kontinenzverbesserung durch Koordinationsoptimierung gilt als weiteres wichtiges Therapieziel, die insuffiziente Beckenbodenmuskulatur zu kräftigen und die Ausdauer zu steigern. Nur dadurch kann Kontinenz über den gesamten Tagesverlauf, vor allem auch nachmittags und abends (zunehmende Erschöpfung!), erreicht werden.

Wie aus der Trainingsphysiologie bekannt, erfordert dieses Muskelaufbautraining Mindestzeiten und kann durch alleinige Physiotherapie innerhalb der relativ kurzen Phase der Rehabilitation (3–4 Wochen) noch nicht erreicht werden. Durch den zusätzlichen Einsatz sowohl einer kombinierten Elektro- und apparativen Biofeedbackbehandlung als auch einer Ganzkörpervibration lässt sich eine signifikante Verbesserung der Muskelkraft (gemessen an der elektrischen Spannung der aktivierten Beckenbodenmuskulatur) im Vergleich zu isolierter Physiotherapie bereits nach 3–4 Therapiewochen nachweisen (Abb. 11). Im Vergleich zu der Vibration war der Kraftzuwachs in der kombinierten Elektrostimulations- und Biofeedbackgruppe deutlich größer.

Entscheidend für eine kontinuierliche Verbesserung der Kontinenz und einen nachhaltigen Therapieerfolg ist daher die konsequente Fortsetzung des Trainings auch unter häuslichen Bedingungen.

Training unter Alltagsbedingungen

Entscheidend für einen dauerhaften Behandlungserfolg ist die Integration der erlernten Beckenbodenkoordination in Alltagssituationen. Wenig sinnvoll ist die Konzentration auf wenig

realitätsnahe Bewegungsabläufe, z. B. Hüpfen auf Bällen und Turnübungen auf dem Boden. Es gilt, den ungewollten Urinverlust unter den Belastungsbedingungen des Alltags, wie z. B. Treppen steigen, Heben von Gegenständen oder sportlicher Betätigung, zu vermeiden. Durch entsprechende Ausrichtung des Trainings in Einzel- und Gruppentherapie im Rahmen einer stationären urologischen Rehabilitation lernt der Patient, dieses Verhalten zunehmend weniger bewusst als vielmehr reflektorisch erfolgreich in den Alltag überzuführen. Dadurch ist dann auch der kontinuierliche und damit nachhaltige Trainingseffekt auf die Beckenbodenmuskulatur sichergestellt.

Die Akzeptanz der Therapie war in allen Behandlungsgruppen hoch. Es sind keine Nebenwirkungen oder Komplikationen aufgetreten. Insbesondere kam es, im Gegensatz zu dem in der Literatur [6] unter einer Ganzkörpervibration beschriebenen Testosteronanstieg, in allen 3 Behandlungsgruppen zu einem statistischen Abfall (Abb. 9).

Zur Abschätzung eines potenziellen Hypoglykämierisikos wurde die prä- und posttherapeutische Blutglukose gemessen. In keiner der Behandlungsgruppen kam es zu einem statistisch signifikanten Unterschied (Abb. 10).

Mit unserer Untersuchung konnten wir unter kontrollierten Bedingungen die Wirksamkeit, Akzeptanz und Verträglichkeit eines standardisierten Kontinenztrainings unter den Bedingungen einer stationären urologischen Rehabilitation bestätigen. Durch den zusätzlichen Einsatz einer kombinierten Elektro- und mehrkanaligen Biofeedbackbehandlung oder einer Ganzkörpervibration konnten die Behandlungsergebnisse weiter verbessert werden. Aufgrund der unterschiedlichen kausalen therapeutischen Ansätze und Wirkungen sind wir überzeugt, dass sich auch durch die Kombination aller 3 Behandlungskomponenten eine weitere Optimierung der Kontinenzergebnisse erzielen lassen sollte.

Fazit für die Praxis

Trotz modernster Operationstechniken lässt sich vor allem in der frühen postoperativen Phase ein mitunter nicht unerheblicher, ungewollter Urinverlust nicht bei allen Patienten sicher vermeiden. Voraussetzung für ein erfolgreiches Kontinenztraining ist, dass der Patient seinen Beckenboden korrekt und willkürlich kontrahieren kann. Häufig werden jedoch, meist unbemerkt, artifizielle Muskelgruppen (v. a. Abdominal-, Glutäal- und Beinmuskulatur) angespannt. Zusätzlich wird bei dieser meist mit hohem Kraftaufwand durchgeführten Anspannung vergessen zu atmen. Dadurch wird das Training nicht nur als sehr anstrengend empfunden, sondern kann auch nicht zielführend sein. Durch die Kombination von krankengymnastisch geführtem Kontinenztraining, den Einsatz von Elektrotherapie und Biofeedback-Techniken ebenso wie durch Ganzkörpervibration lässt sich das therapeutische Ergebnis optimieren.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass die Arbeit von der Firma Gymna uniphy durch einen Laborkostenzuschuss sowie durch die Bereitstellung eines Myo-420-Gerätes für die Dauer der Anwendung unterstützt wurde.

Literatur:

- Steiner MS, Morton RA, Walsh PC. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. *J Urol* 1991; 145: 512–4.
- Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, et al. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare experience: 1988–1990 (updated June 1993). *Urology* 1993; 42: 622–9.
- Zellner M. Urologische Anschlussheilbehandlung – Rehabilitation nach radikaler Tumorchirurgie. *Uro-News* 2003; 5: 47–52.
- Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. (eds). Incontinence – 2nd International Consultation on Incontinence. Plymouthbridge Distributors Ltd, 2000.
- Zellner M, Zellmann K, Strätz M. Uro-Onkologische Rehabilitation. In: Treiber U, Zaak D (Hrsg.). *Manual Urogenitale Tumoren*. Zuchschwerdt Verlag, München/Wien/New York, 2008.
- Bosco C, Iacovelli M, Trapela O, et al. Hormonal responses to whole-body vibration in men. *Eur J Appl Physiol* 2000; 81: 449–54.
- Basmajian JV (ed). *Biofeedback – principles and practice for clinicians*. 3rd edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1989.
- DiNubile NA. Strength training. *Clin Sports Med* 1991; 10: 33–62.
- Plevnik S, Janez J, Vrtacnik R, et al. Short-term electrical stimulation: home treatment for urinary incontinence. *World J Urol* 1986; 4: 24–6.
- Appell RA. Electrical stimulation for the treatment of urinary incontinence. *Urology* 1998; 51: 24–6.
- Benton LA, Baker LL, Bowman BR, et al. (eds). *Functional stimulation – a practical guide*. Rancho Los Amigos Rehabilitation Engineering Centre, California, 1981.
- Cabric M, Appell HJ. Effect of electrical stimulation of high and low frequency on maximum isometric force and some morphological characteristics in men. *Int J Sports Med* 1987; 8: 256–60.
- Godec C, Cass AS, Ayala GF. Bladder inhibition with functional electrical stimulation. *Urology* 1975; 6: 663–6.
- Primus G, Kramer G. Maximal external electrical stimulation for treatment of neurogenic or non-neurogenic urgency and/or urge incontinence. *Neurourol Urodyn* 1996; 15: 187–94.
- Rittweger J, Schiessl H, Felsenberg D. Oxygen uptake during whole-body vibration exercise: comparison with squatting as a slow voluntary movement. *Eur J Appl Phys* 2001; 86: 169–73.
- Cordo P, Inglis JT, Verschueren S, et al. Noise in human muscle spind. *Nature* 1996; 383: 769–70.
- Rehn B, Lidstroem J, Skoglund J, et al. Effects on leg muscular performance from whole-body vibration exercises: a systemic review. *Scand J Med Sci Sports* 2007; 17: 2–11.
- Laufer M, Kuhn A, Gerber R, et al. Pelvic floor stimulation: what are the good vibrations? *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 405–10.



Dr. Michael Zellner

Geboren 1960. 1982–1988 Studium der Medizin. 1988 Approbation als Arzt sowie Promotion zum Doktor der Medizin. 1996 Facharztanerkennung Urologie. Regelmäßige Weiterbildung, nationale und internationale Vortragstätigkeit sowie wissenschaftliche Publikationen. Mitglied zahlreicher medizinischer und wissenschaftlicher Gesellschaften. Klinisch-wissenschaftliche Schwerpunkte u. a. urologische und uro-onkologische Rehabilitation/Prävention, Blasenfunktionsstörungen, Neuro-Urologie. Seit 2010 Chefarzt der Urologischen Abteilungen der Johannesbad Fachklinik, Bad Füssing.

Seit 2010 Chefarzt der Urologischen Abteilungen der Johannesbad Fachklinik, Bad Füssing.

Inkontan

Wirkstoff: Trospiumchlorid

HARNINKONTINENZ FLEXIBEL THERAPIEREN

- + Nicht liquorgängig + Gut kombinierbar +
- + Individuelle Dosierung durch Snap-Tab +
- + Signifikanter Preisvorteil +



Montavit

Fachkurzinformation siehe 3. Umschlagseite

WIEDER FREI FÜHLEN ...

Metabolisches Syndrom beim Harnsäuresteinleiden

W. L. Strohmaier¹, B. Wrobel¹, G. Schubert²

Kurzfassung: Übergewicht, Bluthochdruck und Kohlenhydratstoffwechselstörungen sind Parameter des Metabolischen Syndroms (MS). Der wichtigste Faktor für die Pathophysiologie der Niere ist dabei die Insulinresistenz. Sie führt zur Säurestarre des Urins. Da die Säurestarre ein Hauptrisikofaktor für das Harnsäuresteinleiden (HSL) ist, kann man das HSL als renale Manifestation des MS auffassen. Bislang gibt es nur wenige Daten über die Häufigkeit des MS beim HSL und keine über seine Bedeutung für die Rezidivrate. Wir untersuchten 167 Patienten mit reinen Harnsäuresteinen. Folgende Parameter wurden erfasst: Alter, Geschlecht, systolischer und diastolischer Blutdruck (RRs/d), Anzahl der Steinepisoden, Diabetes mellitus (DM); Serum: Kreatinin, Kalzium, Natrium, Kalium, Harnsäure, Glukose; Urin: pH-Profil, Ziträt, Kalzium, Harnsäure, Harnstoff, Ammoniak und Kreatinin. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen): Alter 61 ± 13 Jahre, BMI 30 ± 6 kg/m², RRs/d $147/84 \pm 22/13$ mm Hg, Anzahl Steinepisoden $1,8 \pm 1,2$, DM 32 %; Serum: Kreatinin $1,3 \pm 0,6$ mg/dl, Glukose 136 ± 52 mg/dl, Harnsäure $6,3 \pm 1,8$ mg/dl, Kalzium $2,4 \pm 1,3$ mmol/l, Natrium 134 ± 18 mmol/l, Kalium $4,1 \pm 0,4$ mmol/l; Urin: pH $5,87 \pm 0,27$, Volumen $2,4 \pm 1,1$ l/d, Kalzium $3,5 \pm 2,5$ mmol/d, Harnsäure $3,9 \pm 2,4$ mmol/d, Ziträt $1,3 \pm 1,1$ mmol/d, Ammoniak 41 ± 26 mmol/d, Harnstoff 390 ± 176 mmol/d. Der BMI korrelierte negativ mit RRs/d und positiv mit der Harnstoffausscheidung. Keine signifikante Korrelation bestand zwischen BMI, Urin-

pH, Ziträt, Ammoniak und Harnsäure. Säurestarre und Hyperurikosurie fanden wir bei $\frac{2}{3}$, erhöhte Harnstoff- und erniedrigte Ammoniakausscheidung bei weniger als 25 %, eine Hyperurikämie bei 37 % der Patienten. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Rezidivrate und irgendeinem Parameter. Unsere Untersuchungen zeigen zum ersten Mal, dass die Rezidivrate nicht durch das MS beeinflusst wird. Es ist kein prognostischer Faktor für das HSL.

Schlüsselwörter: Metabolisches Syndrom, Urin-pH, Urolithiasis, Nephrolithiasis, Rezidiv, Harnsäure, Ziträt, Ammoniak, Diabetes mellitus

Abstract: Metabolic Syndrome in Uric Acid Urolithiasis. Overweight, arterial hypertension, and disturbances of the carbohydrate metabolism are important parameters of the metabolic syndrome (MS). The most important factor regarding renal pathophysiology is insulin resistance resulting in alterations of urine acidification and low urine pH. Since low urine pH is the main risk factor for uric acid urolithiasis (UAU), UAU may be regarded as a renal manifestation of the MS. So far, there are only few data on the prevalence of parameters of the MS in UAU patients, especially with regard to the recurrence rate. 167 consecutive patients with pure UA stones were studied. The following parameters were measured: age, sex, systolic and diastolic arterial blood pressure (BPs/d), number of stone

episodes, diabetes mellitus (DM); serum: creatinine, calcium, sodium, potassium, uric acid, glucose; urine: pH-profiles, citrate, calcium, uric acid, ammonia, urea, and creatinine. The following results were obtained (means $\pm$ standard deviations): age 61 ± 13 years, BMI 30 ± 6 kg/m², BPs/d $147/84 \pm 22/13$ mmHg, number of stone episodes 1.8 ± 1.2 , DM 32 %; serum: creatinine 1.3 ± 0.6 mg/dl, glucose 136 ± 52 mg/dl, UA 6.3 ± 1.8 mg/dl, calcium 2.4 ± 1.3 mmol/l, sodium 134 ± 18 mmol/l, potassium 4.1 ± 0.4 mmol/l; urine: pH 5.87 ± 0.27 , volume 2.4 ± 1.1 l/d, calcium 3.5 ± 2.5 mmol/d, UA 3.9 ± 2.4 mmol/d, citrate 1.3 ± 1.1 mmol/d, ammonia 41 ± 26 mmol/d, urea 390 ± 176 mmol/d. A significant positive correlation could be found for BMI and urea excretion, a negative one for BMI and BPs/d. There was no significant correlation between BMI, urine pH, citrate, ammonia, and UA in serum and urine. Undue acidity and hyperuricosuria were found in $\frac{2}{3}$ of the patients, increased urea and decreased ammonia excretion in less than 25 %, hyperuricemia in 37 %. There was no significant correlation between the recurrence rate and any other parameter studied. For the first time, our study shows that the recurrence rate is not influenced by the MS. Therefore, it is not a prognostic factor in UAU. **J Urol Urogynäkol 2012; 19 (2): 16–8.**

Key words: metabolic syndrome, urine pH, urolithiasis, nephrolithiasis, recurrence, uric acid, citrate, ammonia, diabetes mellitus

■ Einleitung

Adipositas, Hypertonus und Kohlenhydratstoffwechselstörungen sind wichtige Parameter des Metabolischen Syndroms (MS) [1]. In den Industrieländern steigt die Zahl der Betroffenen stetig [2–4]. Eine relevante Beziehung zwischen MS und Harnsäuresteinleiden (HSL) besteht über die Insulinresistenz. Sie ist einer der bestimmenden Faktoren des MS. Insulin erhöht die Ammoniakproduktion im proximalen Tubulus und stimuliert den Na⁺/H⁺-Ionenaustauscher [5, 6]. Umgekehrt führt die Insulinresistenz zur Reduktion der Ammoniakproduktion und des Ammoniaktransports in der Niere, es kommt zu Störungen der Säureexkretion und niedrigem Urin-pH (Säurestarre) [2]. Die Insulinresistenz kann über eine Hyperurikämie getriggert werden [7]. Ein Hypertonus erhöht die Säureausscheidung. Über diese Mechanismen gibt es Bezie-

hungen zum Harnsäuresteinleiden. Die Säurestarre des Urins ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Harnsäuresteinbildung. Insofern kann das Harnsäuresteinleiden als Manifestation des Metabolischen Syndroms aufgefasst werden [8, 9]. Manche Autoren sehen deshalb das Metabolische Syndrom als die Ursache des Harnsäuresteinleidens schlechthin. Diese Theorie beruht allerdings auf Beobachtungen an relativ kleinen Serien. Völlig unklar ist bislang, welchen Einfluss das Metabolische Syndrom auf den Verlauf der Erkrankung bzw. die Rezidivrate hat. Da wir in unserer Region (Oberfranken) einen ungewöhnlich hohen Prozentsatz (rund 25 %) an Harnsäuresteinpatienten beobachten [10], interessierte uns die Prävalenz verschiedener Parameter des MS und ihre Bedeutung für den natürlichen Verlauf des HSL.

■ Patienten und Methoden

Wir untersuchten daher n = 167 konsekutive Harnsäuresteinpatienten. Die Steinanalyse erfolgte mittels Röntgendiffraktometrie. Eine detaillierte Anamnese einschließlich der Zahl bisheriger Steinepisoden wurde erhoben. Der BMI wurde nach Bestimmung von Körpergewicht und -größe berechnet. Auf die Messung des Taillenumfangs wurde verzichtet, da

Eingelangt am 2. Jänner 2012; angenommen am 10. Jänner 2012

Aus der ¹Klinik für Urologie und Kinderurologie, regioMed-Kliniken, Klinikum Coburg, und dem ²Harnsteinlabor, Labordiagnostik, Vivantes-MVZ, Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Walter Ludwig Strohmaier, Klinik für Urologie und Kinderurologie, regioMed-Kliniken, Klinikum Coburg, D-96450 Coburg, Ketschen-dorfer Straße 33; E-Mail: walter.strohmaier@klinikum-coburg.de

gezeigt wurde, dass dieser Parameter bezüglich der Harnsteinbildung keine anderen Informationen als der BMI ergab [11]. Der Blutdruck wurde entsprechend den Empfehlungen der World Hypertension League im Sitzen nach 5-minütiger Ruhe gemessen.

Im Blut wurden Kreatinin (Jaffé Reaktion, Dade Behring Marburg/L.), Blutzucker (BZ) postprandial (Hexokinase-Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Methode, Flex™ Siemens Healthcare Diagnostics Newark, DE, USA), Harnsäure (modifizierte Uricase-Methode, Dade Behring Marburg/L.), Kalzium (ionenselektive Elektrode), Natrium und Kalium (Atomabsorption) bestimmt; im Urin: pH-Tagesprofile (Teststreifen Madaus GmbH, Köln, Berechnung des Mittelwertes aus 3-tägigen Messungen jeweils morgens, mittags und abends), 24-h-Urin: Volumen, Kalzium (ionenselektive Elektrode), Harnsäure (modifizierte Uricase-Methode, Dade Behring Marburg/L.), Zitrat (Zitratlyase-Methode, Boehringer Mannheim), Ammoniak (modifizierte Glutamatdehydrogenase-Methode mittels NADPH, Ammonia Flex™, Dade Int., Newark, DE, USA), Harnstoff (Urease-Glutamatdehydrogenase, Dade Behring Marburg/L.) als Marker für die Proteinzufuhr [12].

Statistik

Mittelwerte und Standardabweichungen; Test auf Normalverteilung: Kolmogorov-Smirnov-Test; im Falle gleicher Varianz und Normalverteilung: t-Test, ansonsten Mann-Whitney-Test. Korrelation (Pearson r bzw. Spearman r); signifikante Unterschiede: $p \leq 0,05$. Statistikprogramm: Prism 5.0 (GraphPad, San Diego, USA).

Ergebnisse

Die klinischen Daten (Alter, BMI, RR, Anzahl Steinepisoden, Diabetes mellitus) zeigt Tabelle 1. Auffällig sind der hohe Anteil an Diabetikern (32 %) und der hohe BMI (30 kg/m²). Die Blut- und Urinwerte sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

Die klassischen Risikofaktoren für die Harnsäuresteinbildungen fanden sich nur bei 19–66 % der untersuchten Patienten (Abb. 1).

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen BMI, Urin-pH, Zitrat, Ammoniak und Harnsäure im Blut und Urin. Diabetiker unterschieden sich in diesen Parameter nicht von Nicht-Diabetikern, ebenso war die mittlere Anzahl der Steinepisoden gleich ($1,73 \pm 1,04$ vs. $1,71 \pm 1,26$).

Tabelle 1: Klinische Daten (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen) bei n = 167 Harnsäuresteinpatienten

Alter	61 $\pm$ 13 J.
Anzahl Steinepisoden	1,78 $\pm$ 1,20
Diabetes mellitus	32 %
BMI	30,0 $\pm$ 5,6
RR systolisch	147 $\pm$ 22 mmHg
RR diastolisch	84 $\pm$ 13 mmHg

Tabelle 2: Serumwerte (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen) bei n = 167 Harnsäuresteinpatienten

Kreatinin	1,3 $\pm$ 0,6 mg/dl
Glukose	136 $\pm$ 52 mg/dl
Kalzium	2,3 $\pm$ 0,2 mmol/l
Harnsäure	6,3 $\pm$ 1,8 mg/dl
Natrium	134 $\pm$ 18 mmol/l
Kalium	4,1 $\pm$ 0,4 mmol/l

Zwischen der Zahl der Steinepisoden (Rezidivrate) und allen untersuchten Größen bestand keine signifikante Korrelation.

Diskussion

In den meisten westeuropäischen Ländern sind rund 10 % aller Steine Harnsäuresteine [13], in unserer Region (Oberfranken) etwa 25 % [10]. Risikofaktoren für die Harnsäuresteinbildung sind die Säurestarre des Urins, Hyperurikosurie und eine niedrige Urinausscheidung [13–15].

Für die Säurestarre des Urins spielt die Insulinresistenz eine Schlüsselrolle [2]. Insulin erhöht die Ammoniakproduktion im proximalen Tubulus und stimuliert den Na⁺/H⁺-Ionenaustauscher [5, 6]. Umgekehrt führt die Insulinresistenz zur Reduktion der Ammoniakproduktion und des Ammoniaktransports in der Niere, es kommt zu Störungen der Säureexkretion und niedrigem Urin-pH (Säurestarre) [2]. Dieser Zusammenhang mag erklären, warum bei Patienten mit HSL Übergewicht und DM häufig beobachtet werden [8, 9, 16, 17]. In unserer Serie lag der mittlere BMI bei 30 kg/m². Dies ist niedriger als in der sehr kleinen Studie aus den USA, aber höher als in Frankreich [2, 8, 17].

Die Insulinresistenz kann auch über eine Hyperurikämie getriggert werden [7]. Ein Hypertonus erhöht die Säureausscheidung. Über diese Mechanismen gibt es weitere mögliche Beziehungen zum Harnsäuresteinleiden.

Die Insulinresistenz kann aber ganz offensichtlich die Pathogenese des HSL nicht alleine erklären. Wir fanden keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI, der Glukose und dem Urin-pH. Eine erniedrigte Ammoniakausscheidung fanden wir nur bei knapp 20 % der Patienten. Andere Faktoren wie Bluthochdruck und proteinreiche Ernährung können ebenfalls den Urin-pH senken [13, 18, 19]. Um potenzielle Beziehungen zur Proteinzufuhr abzuschätzen [12], bestimmten wir die Harnstoffausscheidung. Sie war bei rund 25 % der Patienten erhöht. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und der Harnstoffausscheidung. Dies steht in Einklang mit Berichten von de Santo et al., die die Harnstoffausscheidung bei Kindern unterschiedlichen Alters bestimmten [20]. Unseres Wissens wurde über die Harnstoffausscheidung bei Harnsäuresteinpatienten zuvor noch nie berichtet.

Eine Hyperurikosurie war bei 63 % nachweisbar, auch der Mittelwert lag oberhalb der Normgrenze. Diese Befunde stehen in Einklang mit früheren Berichten [8, 17, 19]. Hier spielen Ernährungsgewohnheiten die Hauptrolle [13].

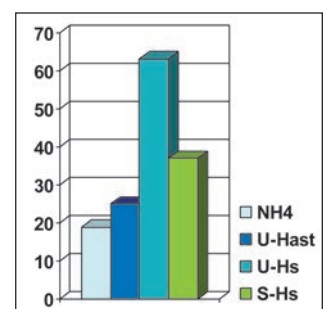


Abbildung 1: Anteil der Patienten (%) mit erniedrigter Ammoniak- (NH₄; < 20 mmol/d), erhöhter Harnstoff- (U-Hast; > 450 mmol/d) und Harnsäureausscheidung (U-Hs; > 3 mmol/d) sowie Hyperurikämie (S-Hs; > 6,5 mg/dl)

Tabelle 3: Urinwerte (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen) bei n = 167 Harnsäuresteinpatienten

Volumen	2,4 $\pm$ 1,1 l/d
Kalzium	3,5 $\pm$ 2,5 mmol/d
Harnsäure	3,9 $\pm$ 2,4 mmol/d
Zitrat	1,3 $\pm$ 1,1 mmol/d
Harnstoff	390 $\pm$ 176 mmol/d
Ammoniak	41 $\pm$ 26 mmol/d
pH	5,87 $\pm$ 0,27

Eine Hyperurikämie zeigten 37 %. Sie wird als Trigger für Insulinresistenz und Bluthochdruck angesehen [7]. Sie findet sich häufig bei Hypertonikern und spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Progression der Hypertonie [21]. Bei Hypertonikern wird die Hyperurikämie durch eine verminderte Harnsäureausscheidung verursacht [22].

Über die Bedeutung der verschiedenen Parameter des MS für den Schweregrad bzw. die Rezidivneigung des HSL gab es bislang keinerlei Daten. Wir konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Anzahl der Steinepisoden (Rezidivrate) und irgendeinem Parameter des MS feststellen. Auch war die Rezidivhäufigkeit bei den Diabetikern nicht höher als bei den Nicht-Diabetikern. Damit kommt dem MS keine prognostische Bedeutung beim HSL zu.

■ Relevanz für die Praxis

Parameter des Metabolischen Syndroms sind in unterschiedlichen Prozentsätzen bei HSL-Patienten nachweisbar, erklären die Pathogenese aber nur bei maximal 2/3 der Patienten. Damit kann das MS nicht als die Ursache des HSL schlechthin aufgefasst werden. Das Harnsäuresteinleiden muss als multifaktorielle Erkrankung und kann nicht monistisch durch ein MS erklärt werden.

Unsere Untersuchungen zeigen zum ersten Mal, dass die Rezidivrate nicht durch das MS beeinflusst wird. Es ist daher kein prognostischer Faktor für das HSL. Damit erscheint es auch fraglich, ob sich durch eine Behandlung des Metabolischen Syndroms an sich ein günstiger Einfluss auf den Verlauf der Harnsteinerkrankung erreichen lässt. Aussichtsreicher sind Ansätze, die Ernährungszusammensetzung gezielt zu beeinflussen.

■ Interessenkonflikt

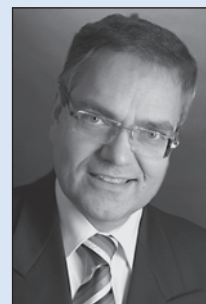
Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, et al. Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 900–6.
2. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004; 65: 386–92.
3. Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Wong ML, et al. Is the worldwide epidemic of obesity a communicable feature of globalization? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116 (Suppl 1): S30–S32.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–9.
5. Klisic J, Hu MC, Nief V, et al. Insulin activates Na⁺/H⁺ exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F532–F539.
6. Nissim I, States B, Nissim I, et al. Hormonal regulation of glutamine metabolism by OK cells. *Kidney Int* 1995; 47: 96–105.
7. Mene P, Punzo G. Uric acid: bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease? *J Hypertens* 2008; 26: 2085–92.
8. Daudon M, Traxer O, Conort P, et al. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2026–33.
9. Sakhaee K, Maalouf NM. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. *Semin Nephrol* 2008; 28: 174–80.
10. Strohmaier WL, Weigl A. Stone composition in Upper Franconia – unusually high percentage of uric acid lithiasis. In: Jungers P, Daudon M. *Renal Stone Disease*. Elsevier Science, Amsterdam, New York, 1997; 10–1.
11. Ando R, Suzuki S, Nagaya T, et al. Impact of insulin resistance, insulin and adiponectin on kidney stones in the Japanese population. *Int J Urol* 2011; 18: 131–6.
12. Fouillet H, Juillet B, Bos C, et al. Urea-nitrogen production and salvage are modulated by protein intake in fed humans: results of an oral stable-isotope-tracer protocol and compartmental modeling. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1702–14.
13. Ngo TC, Assimios DG. Uric Acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. *Rev Urol* 2007; 9: 17–27.
14. Gutman AB, Yu TF. Renal mechanisms for regulation of uric acid excretion, with special reference to normal and gouty man. *Semin Arthritis Rheum* 1972; 2: 1–46.
15. Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol* 2002; 168: 1307–14.
16. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, et al. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65: 1422–5.
17. Pak CY, Sakhaee K, Moe O, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology* 2003; 61: 523–7.
18. Losito A, Nunzi EG, Covarelli C, et al. Increased acid excretion in kidney stone formers with essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 137–41.
19. Takahashi S, Inokuchi T, Kobayashi T, et al. Relationship between insulin resistance and low urinary pH in patients with gout, and effects of PPAR α agonists on urine pH. *Horm Metab Res* 2007; 39: 511–4.
20. De Santo NG, Di Iorio B, Capasso G, et al. Age-related changes of urinary urea. Epidemiological study in children from southern Italy living in Cimitile. *Child Nephrol Urol* 1992; 12: 24–9.
21. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Vysoulis G, et al. Association of serum uric acid level with aortic stiffness and arterial wave reflections in newly diagnosed, never-treated hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24: 33–9.
22. Tykarski A. [Uric acid and arterial hypertension. I. Relation between serum uric acid level and its renal excretion in primary arterial hypertension]. *Pol Arch Med Wewn* 1991; 86: 159–66.

Prof. Dr. Walter Ludwig Strohmaier

Studium der Humanmedizin, Promotion zum Dr. med., Facharztausbildung. 1989–1996 Oberarzt an der Urologischen Universitätsklinik Tübingen. 1992 Habilitation (Dr. med. habil.), Ernennung zum Privatdozenten, Ablegen der europäischen Facharztprüfung und Ernennung zum Fellow of the European Board of Urology (FEBU). 1993 Zusatzqualifikation Spezielle Urologische Chirurgie und Fachkunde Urologisches Labor. Seit 1996 Chefarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Klinikums Coburg. 1998 außerplanmäßiger Professor der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 2007 Habilitation an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Seit 2001 Ärztlicher Direktor des Klinikums Coburg. 2006 Zusatzbezeichnung Andrologie, 2008 Medikamentöse Tumorthherapie. 2008 Chairman der International Society of Urolithiasis.



Übergewicht und Adipositas – Risikofaktoren beim Kalziumoxalatsteinleiden?

W. L. Strohmaier¹, B. Wrobel¹, G. Schubert²

Kurzfassung: Mehrere Untersuchungen wiesen auf die Bedeutung von Übergewicht/Adipositas beim Kalziumoxalatsteinleiden (CaOx) hin. So konnten Zusammenhänge zwischen Körpergewicht und einigen metabolischen Risikofaktoren für die Steinbildung gezeigt werden. Es liegen aber keine ausreichenden Daten über die tatsächliche Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom Körpergewicht vor.

Wir untersuchten 100 konsekutive Patienten mit reinem CaOx. Die Steinanalyse erfolgte mittels Röntgendiffraktometrie. Bei allen Patienten wurden folgende Parameter bestimmt: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), arterieller Blutdruck (RR), Rezidivrate, Diabetes; Blut: Kreatinin, Glukose, Harnsäure, Kalzium, Natrium, Kalium; Urin: pH-Tagesprofile, Volumen, Kalzium, Harnsäure, Zitrat, Ammoniak, Harnstoff. Entsprechend dem BMI wurden 3 Gruppen gebildet: (1) Patienten mit BMI ≤ 25 ; (2) Patienten mit BMI 25,1–30; (3) Patienten mit BMI ≥ 30 . 32 Patienten (32 %) hatten einen BMI ≤ 25 (Gruppe 1), 42 Patienten (42 %) einen BMI 25,1–30 (Gruppe 2) und 26 Patienten (26 %) einen BMI ≥ 30 (Gruppe 3). Die Gruppen unterschieden sich hochsignifikant beim BMI (definitionsgemäß), beim Urin-pH (Mittelwerte:

1: 6,20; 2: 6,06; 3: 5,95) und Urin-Zitrat (Mittelwerte: 1: 1,41; 2: 2,32; 3: 1,92). Bei allen anderen Untersuchungsparametern bestanden keine signifikanten Unterschiede. Insbesondere ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Rezidivhäufigkeit, tendenziell zeigte sich sogar eine Abnahme der Rezidive mit zunehmendem Körpergewicht.

Unsere Untersuchungen zeigen in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen, dass das Körpergewicht einen negativen Einfluss auf einzelne Risikofaktoren des CaOx haben kann. Verglichen mit der Normalbevölkerung fanden sich bei unseren Steinpatienten mehr adipöse (BMI ≥ 30). Allerdings scheint das Übergewicht keinen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit des CaOx zu haben.

Schlüsselwörter: Übergewicht, Adipositas, Rezidiv, Kalziumoxalat

Abstract: Overweight and Obesity – Risk Factors in Calcium Oxalate Stone Disease?

Several studies showed an association of overweight and obesity with calcium oxalate stone disease (CaOx). However, there are no sufficient

data on the influence of body weight on the course of the disease and the recurrence rate.

100 consecutive stone formers with pure CaOx were studied. Different parameters were investigated. According to the BMI, patients were divided into 3 groups: (1) BMI ≤ 25 ; (2) BMI 25.1–30; (3) BMI ≥ 30 . The following parameters were measured: age, sex, systolic and diastolic arterial blood pressure (BPs/d), number of stone episodes, diabetes mellitus (DM); serum: creatinine, calcium, sodium, potassium, uric acid, glucose; urine: pH-profiles, citrate, calcium, uric acid, ammonia, urea, and creatinine. 32 patients showed a BMI ≤ 25 , 42 patients a BMI 25.1–30, and 26 patients a BMI ≥ 30 . The groups differed significantly concerning BMI (by definition), urine pH, and urine citrate. The recurrence rate was not significantly different.

Our study demonstrated that body weight negatively influences single risk factors in CaOx, but obesity is not a predictor for the risk of recurrence in CaOx. **J Urol Urogynäkol 2012; 19 (2): 19–21.**

Key words: overweight, obesity, recurrence, calcium oxalate

■ Einleitung

Mehrere Untersuchungen wiesen auf die Bedeutung von Übergewicht und Adipositas beim Kalziumoxalatsteinleiden (CaOx) hin [1–3]. So konnten Zusammenhänge zwischen Körpergewicht und mehreren metabolischen Risikofaktoren für die Steinbildung wie niedriger Urin-pH und erhöhte Harnsäureausscheidung gezeigt werden [4–7]. Die Aussagen zur Kalzium- und Zitratausscheidung sind unterschiedlich [3, 8, 9]. Wie andere Untersuchungen zeigten, kann aber aus veränderten Risikofaktoren für die Kalziumoxalatsteinbildung kein Rückschluss auf die tatsächliche Rezidivhäufigkeit gezogen werden [10]. Dazu liegen bisher noch keine ausreichenden Daten vor.

■ Patienten und Methoden

Deshalb untersuchten wir 100 konsekutive Patienten mit reinen Kalziumoxalatsteinen. Die Steinanalyse erfolgte mittels Röntgendiffraktometrie.

Eine detaillierte Anamnese einschließlich der Zahl bisheriger Steinepisoden wurde erhoben. Der BMI wurde nach Bestimmung von Körpergewicht und -größe berechnet. Der Blutdruck wurde entsprechend den Empfehlungen der World Hypertension League im Sitzen nach 5-minütiger Ruhe gemessen.

Im Blut wurden Kreatinin (Jaffé Reaktion, Dade Behring Marburg/L.), Blutzucker (BZ) postprandial (Hexokinase-Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Methode, FlexTM Siemens Healthcare Diagnostics Newark, DE, USA), Harnsäure (modifizierte Uricase-Methode, Dade Behring Marburg/L.), Kalzium (ionenselektive Elektrode), Natrium und Kalium (Atomabsorption) bestimmt; im Urin: pH-Tagesprofile (Teststreifen Madaus GmbH, Köln, Berechnung des Mittelwertes aus 3-tägigen Messungen jeweils morgens, mittags und abends), 24-h-Urin: Volumen, Kalzium (ionenselektive Elektrode), Harnsäure (modifizierte Uricase-Methode, Dade Behring Marburg/L.), Zitrat (Zitratlyase-Methode, Boehringer Mannheim), Ammoniak (modifizierte Glutamatdehydrogenase-Methode mittels NADPH, Ammonia FlexTM, Dade Int., Newark, DE, USA), Harnstoff (Urease-Glutamatdehydrogenase, Dade Behring Marburg/L.) als Marker für die Proteinzufuhr [11].

Zur statistischen Auswertung wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet, zur Ermittlung von Signifikanzniveaus wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet; signi-

Eingelangt am 2. Jänner 2012; angenommen am 10. Jänner 2012

Aus der ¹Klinik für Urologie und Kinderurologie, regioMed-Kliniken, Klinikum Coburg, und dem ²Harnsteinlabor, Labordiagnostik, Vivantes-MVZ, Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Walter Ludwig Strohmaier, Klinik für Urologie und Kinderurologie, regioMed-Kliniken, Klinikum Coburg, D-96450 Coburg, Ketschen-dorfer Straße 33; E-Mail: walter.strohmaier@klinikum-coburg.de

fikante Unterschiede: $p \leq 0,05$; Statistikprogramm: Prism 5.0 (GraphPad, San Diego, USA).

■ Ergebnisse

32 Patienten (32 %) hatten einen BMI ≤ 25 (Gruppe 1), 42 Patienten (42 %) einen BMI von 25,1–30 (Gruppe 2) und 26 Patienten (26 %) einen BMI ≥ 30 (Gruppe 3).

Die Gruppen unterschieden sich hochsignifikant beim BMI (definitionsgemäß), beim Urin-pH (Abb. 1) und Urin-Zitrat (Abb. 2). Allerdings nahmen Urin-pH und Zitrat bei den übergewichtigen und adipösen Kalziumoxalatsteinbildnern zu.

Bei allen anderen Untersuchungsparametern bestanden keine signifikanten Unterschiede. Insbesondere ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Rezidivhäufigkeit, tendenziell zeigte sich sogar eine Abnahme der Rezidive mit zunehmendem Körpergewicht (Abb. 3).

■ Diskussion

Mehrere Untersuchungen zeigten eine Assoziation von Übergewicht/Adipositas und Harnsteinen [1–3, 12, 13]. Die meisten dieser Studien differenzierten aber nicht zwischen verschiedenen Steinarten, sondern beobachteten lediglich eine Assoziation zwischen dem erhöhten BMI und der anam-

nestischen Angabe einer Harnsteinepisode. Auch der Verlauf der Erkrankung und die Rezidivrate wurden dabei nicht untersucht.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass – in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen – das Körpergewicht einen negativen Einfluss auf einzelne Risikofaktoren des CaOx haben kann. Dieser Einfluss ist aber in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich. Daher hat wahrscheinlich die Zusammensetzung der Ernährung einen größeren Einfluss als das Körpergewicht an sich.

Zwischen dem Körpergewicht und Promotoren der Kalziumoxalatsteinbildung konnte eine Korrelation nachgewiesen werden [1–3]. Allerdings verschwand die Korrelation zwischen BMI und diesen Risikofaktoren bzw. der Kalziumoxalatübersättigung, wenn sie für multiple Kovariate korrigiert wurde [13]. Positive Assoziationen zwischen BMI und Kalziumausscheidung konnten auf Unterschiede in Ernährungsgewohnheiten (Protein und Kochsalzzufuhr) zurückgeführt werden [13].

In unserer Untersuchung wurden ausschließlich Patienten mit mineralogisch nachgewiesenem Kalziumoxalatsteinleiden betrachtet. Es ist außerordentlich wichtig, bei der Betrachtung des Einflusses des BMI auf die Steinbildung zwischen verschiedenen Steinarten zu differenzieren. Wie von Taylor et al. gezeigt wurde, beeinflusst der BMI Risikofaktoren des Kalziumoxalat- und Harnsäuresteinleidens in unterschiedlicher Weise [13].

Bei unseren Steinpatienten fanden sich sehr viele übergewichtige bzw. adipöse (68 % BMI ≥ 25 ; 26 % BMI ≥ 30). Dies ist deutlich höher als in anderen Studien [3, 14] und in der Normalbevölkerung (49 % übergewichtige und adipöse) [Stat. Bundesamt]. Dennoch war die Rezidivrate bei den Übergewichtigen und Adipösen nicht höher als bei den Normalgewichtigen. Daher kann aus dem BMI keine Prognose zum Verlauf der Erkrankung bzw. zum Rezidivrisiko abgeleitet werden. Unterstrichen wird diese Aussage dadurch, dass die Anzahl der Steinepisoden bei unseren Patienten niedriger war als beispielsweise in der Serie von Siener et al. [3], obwohl bei unseren Patienten der BMI signifikant höher lag. Wir können uns deshalb nicht der Empfehlung von Meschi et al.

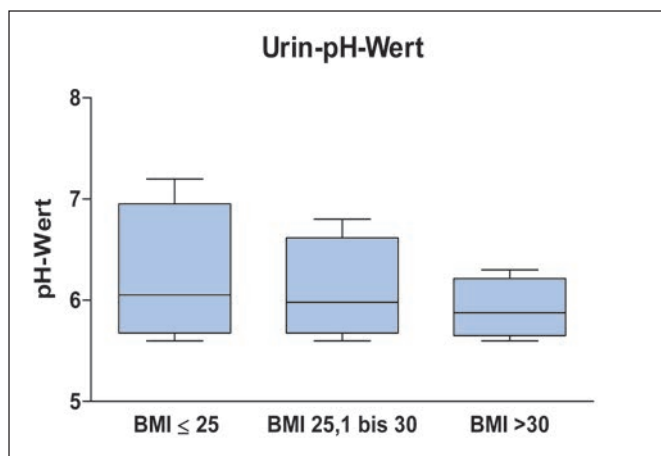


Abbildung 1: Urin-pH-Werte (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei den 3 Untersuchungsgruppen. Kruskal-Wallis-Test: $p = 0,0476$.

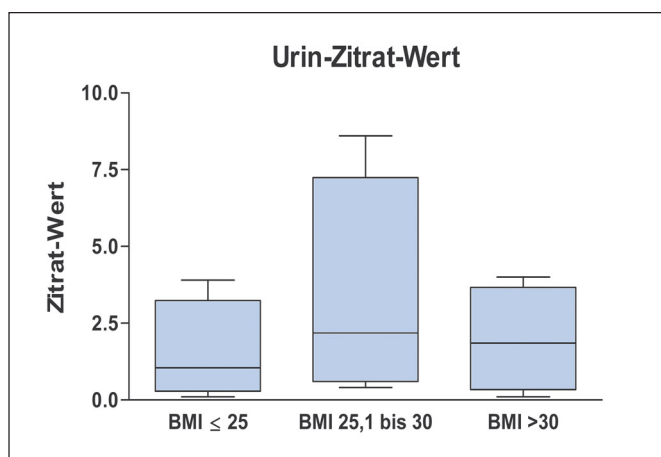


Abbildung 2: Urin-Zitrat-Werte (mmol/24 h; Mittelwerte und Standardabweichungen) bei den 3 Untersuchungsgruppen. Kruskal-Wallis-Test: $p = 0,0309$.

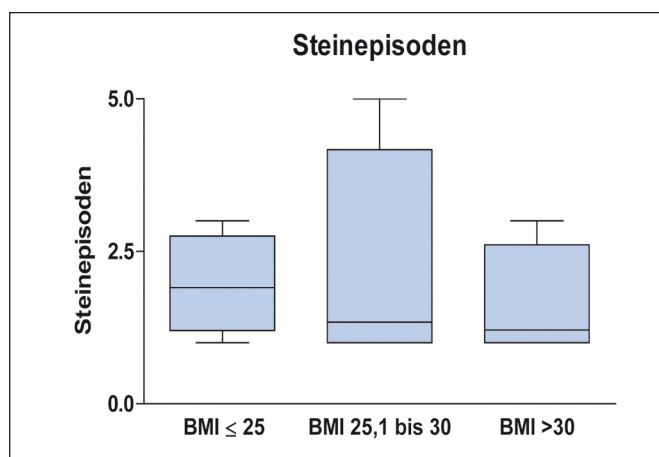


Abbildung 3: Anzahl der Steinepisoden (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei den 3 Untersuchungsgruppen. Kruskal-Wallis-Test: nicht signifikant.

[15] anschließen, das Körpergewicht zu reduzieren, um weitere Steine zu verhindern.

Letztlich sind unsere Ergebnisse nicht so überraschend wie auf den ersten Blick vermutet. Taylor et al. [13] berichteten, dass das Risiko der Kalziumoxalatsteinbildung nicht direkt vom BMI abhängig ist, sondern vielmehr von den Ernährungsgewohnheiten, die bei Übergewichtigen anders als beim Normalgewichtigen sind. Die größere Inzidenz von Harnsteinen beim Übergewichtigen/Adipösen ist ihrer Meinung nach auf eine Zunahme der Harnsäuresteinbildung zurückzuführen. Dies steht in Einklang mit der Tatsache, dass die Säurestarre des Urins ein herausragender Risikofaktor für das Harnsäuresteinleiden ist und aufgrund der Insulinresistenz der Urin-pH invers mit dem Körpergewicht korreliert [4]. Dies trifft für das Kalziumoxalatsteinleiden aber offensichtlich so nicht zu.

■ Relevanz für die Praxis

Übergewicht und Adipositas haben nach unseren Untersuchungen keinen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit des Kalziumoxalatsteinleidens. Der BMI ist kein prognostischer Faktor für einen Kalziumoxalatsteinpatienten. Damit erscheint es auch fraglich, ob sich durch eine Gewichtsreduktion ein günstiger Einfluss auf den Verlauf dieser Harnsteinerkrankung erreichen lässt. Aussichtsreicher sind Ansätze, die Ernährungszusammensetzung gezielt zu beeinflussen.

■ Interessenkonflikt

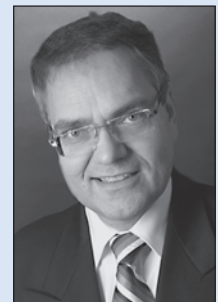
Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur:

1. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1645–52.
2. Del Valle EE, Negri AL, Spivackow FR, et al. Metabolic diagnosis in stone formers in relation to body mass index. *Urol Res* 2012; 40: 47–52.
3. Siener R, Glatz S, Nicolay C, et al. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 2004; 12: 106–13.
4. Maalouf NM, Sakhae K, Parks JH, et al. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65: 1422–5.
5. Meydan N, Barutca S, Caliskan S, et al. Urinary stone disease in diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 64–70.
6. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, et al. Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 900–6.
7. Zimmerer T, Weiss C, Hammes HP, et al. Evaluation of urolithiasis: a link between stone formation and diabetes mellitus? *Urol Int* 2009; 82: 350–5.
8. Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C, et al. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Biomed Pharmacother* 2007; 61: 86–90.
9. Sarica K, Eryildirim B, Yencilek F, et al. Role of overweight status on stone-forming risk factors in children: a prospective study. *Urology* 2009; 73: 1003–7.
10. Strohmaier WL. Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur Urol* 2000; 37: 339–44.
11. Fouillet H, Juillet B, Bos C, et al. Urea-nitrogen production and salvage are modulated by protein intake in fed humans: results of an oral stable-isotope-tracer protocol and compartmental modeling. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1702–14.
12. Adsett DB. Urinary calculi in children of the Kimberley region of Western Australia. *Aust Paediatr J* 1982; 18: 283–5.
13. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293: 455–62.
14. Daudon M, Lacour B, Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 468–9.
15. Meschi T, Nouvenne A, Borghi L. Lifestyle recommendations to reduce the risk of kidney stones. *Urol Clin North Am* 2011; 38: 313–20.

Prof. Dr. Walter Ludwig Strohmaier

Studium der Humanmedizin, Promotion zum Dr. med., Facharztausbildung. 1989–1996 Oberarzt an der Urologischen Universitätsklinik Tübingen. 1992 Habilitation (Dr. med. habil.), Ernennung zum Privatdozenten, Ablegen der europäischen Facharztprüfung und Ernennung zum Fellow of the European Board of Urology (FEBU). 1993 Zusatzqualifikation Spezielle Urologische Chirurgie und Fachkunde Urologisches Labor. Seit 1996 Chefarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Klinikums Coburg. 1998 außerplanmäßiger Professor der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 2007 Habilitation an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Seit 2001 Ärztlicher Direktor des Klinikums Coburg. 2006 Zusatzbezeichnung Andrologie, 2008 Medikamentöse Tumorthherapie. 2008 Chairman der International Society of Urolithiasis.



34% VERBESSERUNG*

IM PSA-PROGRESSIONSFREIEN
ÜBERLEBEN¹

**7 MONATE VERLÄNGERTES PSA-PROGR.-
FREIES ÜBERLEBEN**
BEI BASELINE-PSA >20 NG/ML²

Fachkurzinformation siehe Seite 35



**WER KANN IHNEN
DAS NOCH BIETEN?**

*Definiert als Unterschied im Risiko für PSA-Versagen oder Tod zw. Degarelix und Leuprolid.
HR: 0.664, 95%CI 0.385-1.146; p=0.05 log-rank (ITT Population) 1 Tombal B et al. *Eur Urol* 2010;
57:836-42. 2. Boccon-Gibod L et al. *Ther Adv Urol*. 2011;03:127-40.

Vulväre und penile Karzinogenese: Transformierende HPV-High-risk-Infektionen und Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus)

S. Regauer

Kurzfassung: In der verhornten Haut der Vulva und des Penis sind nur etwa 60 % der bei der steirischen Bevölkerung auftretenden Plattenepithelkarzinome durch humane Papillomvirus-High-risk-Genotypen induziert (im Gegensatz zu 100 % in der Cervix uteri), wobei HPV-HR 16 als einziger Genotyp in > 80 % der Karzinome nachgewiesen wurde. Nur etwa 15 % der Karzinome entstanden durch andere HPV-Genotypen. Die HPV-negativen vulvären und penilen Karzinome waren mit fortgeschrittenen Dermatosen assoziiert, in 2/3 mit einem fortgeschrittenen, hoch-aktiven Lichen sclerosus, in 1/3 mit Lichen planus. Die Dermatosen-assoziierten Peniskarzinome waren in den Tumorstadien pT-2 und pT-3 überrepräsentiert. Lichen sclerosus und Lichen planus gelten in der vulvären Karzinogenese schon lange als fakultative Präkanzerosen. Dies zeigte sich insbesondere in den vergangenen Jahren: Durch den Trend zu minimaler Krebschirurgie wird zwar das Karzinom komplett entfernt, jedoch nicht die gesamte von Lichen sclerosus bzw. Lichen planus befallene Haut. Fast jede 2. steirische Frau mit einem während der vergangenen 15 Jahre operierten vulvären Plattenepithelkarzinom entwickelte im residuellen Lichen sclerosus ein Zweit- bzw. Drittkarzinom. Ansammlungen von T-Lymphozyten mit einem

monoklonal rearrangierten T-Zell-Rezeptor-Gamma-Lokus im Lichen sclerosus und Lichen planus können über eine Reduktion der T-Zell-Rezeptorvielfalt im Entzündungsinfiltrat zur schnellen Entstehung eines HPV-negativen Karzinoms beitragen. Einzelzellen mit der Fähigkeit zur Proliferation können so ebenfalls der immunologischen Kontrolle entkommen und zu einer frühzeitigen Metastasierung führen.

Schlüsselwörter: Lichen sclerosus, Lichen planus, Immundysregulierung, Krebsrisiko, vulväre und penile intraepitheliale Neoplasie, differenzierte intraepitheliale Neoplasie

Abstract: Vulvar and Penile Carcinogenesis: Transforming HPV High-Risk Infections and Dermatoses (Lichen Sclerosus and Lichen Planus). About 60 % of vulvar and penile squamous cell carcinomas in Styria, Austria, are induced by human papilloma virus high-risk (HPV-HR) genotypes, with HPV-HR 16 being the sole genotype in > 80 % of cancers. 15 % revealed single or multiple HPV genotypes different from HPV 16. HPV-negative vulvar and penile cancers were associated with advanced, mostly untreated, and highly active dermatoses (2/3 li-

chen sclerosus, 1/3 lichen planus). They are typically large tumours stages pT-2 and pT-3. In vulvar carcinogenesis, lichen sclerosus and lichen planus are well recognized potential precancerous conditions. The trend towards minimal surgery has aggravated this problem. During the past 15 years, about 50 % of women with a prior surgical resection of dermatoses-associated squamous cell carcinomas suffered from recurrent *de-novo* cancer in the residual dermatoses. Collections of T-lymphocytes with a monoklonally rearranged T-cell receptor gamma locus in skin/mucosa affected by lichen sclerosus and lichen planus reduce the T-cell receptor diversity within the inflammatory infiltrate. Single cells with the potential to proliferate may escape the immunological control and thus indirectly contribute to rapid development of an HPV-negative cancer and early metastases. In analogy to vulvar dermatoses, penile lichen sclerosus and lichen planus need to be recognized as precancerous conditions and early treatment should be initiated. **J Urol Urogynäkol 2012; 19 (2): 22-5.**

Key words: lichen sclerosus, lichen planus, immune dysregulation, cancer risk, vulvar and penile intraepithelial neoplasia, differentiated intraepithelial neoplasia

■ Einleitung

In der Cervix uteri entstehen nahezu 100 % der Karzinome durch eine transformierende Infektion mit humanen Papillomvirus- (HPV-) High-risk- (HR-) Genotypen [1]. Im Gegensatz dazu sind im verhornten Epithel der Vulva und des Penis nur etwa 50 % der Plattenepithelkarzinome durch HPV-HR induziert [2]. Infektionen mit HPV-Low-risk-Genotypen führen nur in Ausnahmefällen zu Karzinomen. HPV-negative vulväre und penile Karzinome entstehen oft auf dem Boden fortgeschrittener Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus). Die Psoriasis dagegen stellt kein Karzinomrisiko dar.

■ HPV-assoziierte Karzinogenese

Typischerweise sind Plattenepithelkarzinome der Cervix uteri, der Vulva und des Penis mit HPV-HR-Genotypen assoziiert. Eine Infektion mit HPV-HR führt jedoch nicht automatisch zu einer intraepithelialen Neoplasie und einem Karzi-

nom. Das HPV muss zur Infektion die basalen Keratinozyten des Epithels erreichen und in das Zytoplasma der Zelle eindringen, was in der verhornten Haut schwieriger ist als in der nicht verhornten, glykogenisierten Plattenepithelschleimhaut der Cervix uteri. Aber erst die Integration des Virusgenoms in den Kern der Keratinozyten kann zu einer Transformation und in späterer Folge zur Karzinomentstehung führen. Bei den meisten Patienten verläuft die Infektion klinisch stumm, denn ein intaktes Immunsystem ist in der Lage, im Verlauf mehrerer Monate bzw. innerhalb von 1–2 Jahren das Virus zu eliminieren. Wird das Virusgenom in den Zellkern und die menschliche DNA integriert, kommt es zur Bindung der viralen Onkoproteine E6 und E7 an zellregulatorische Proteine der Keratinozyten. Dadurch wird die Zellzykluskontrolle aufgehoben (= transformierende HPV-Infektion). Es kommt zum Verlust der Pause am G1-Zellzyklusstopp, der unter normalen physiologischen Begegnungen durch Tumorsuppressorproteine, insbesondere das Retinoblastomgenprotein (pRb), und durch den Zyklin-abhängigen Kinaseinhibitor p16^{ink4a} negativ reguliert wird. Die inhibitorische Funktion des pRb wird durch das virale Onkogen E7 aufgehoben. Dies führt zum Verlust der Pause am G1-Kontrollpunkt und die Zellen gehen sofort in die S-Phase über. Die Inaktivierung des Zellzykluskontrollpunkts führt zur genetischen Instabilität und wird als notwendiges Schlüsselerlebnis der viralen Karzinogenese be-

Eingelangt am 21. Dezember 2011; angenommen am 22. Dezember 2011

Aus dem Referenzzentrum für anogenitale Erkrankungen, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Sigrid Regauer, Referenzzentrum für anogenitale Erkrankungen, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 25; E-Mail: sigrid.regauer@medunigraz.at

trachtet. Die Inaktivierung von pRb erfolgt nur durch das E7-Onkoprotein von HPV-HR-Genotypen dauerhaft und lässt sich immunhistochemisch durch Überexpression von p16^{ink4a} nachweisen. Die E7-Onkoproteine von HPV-Low-risk-Genotypen haben eine niedrige Bindungsaffinität für pRb, sodass es zu keiner dauerhaften Störung der Zellzykluskontrolle und zu keiner Überexpression von p16^{ink4a} kommt [3]. Der Nachweis einer immunhistochemischen Überexpression von p16^{ink4a} und HPV-HR-Genotypen-DNA in einem Tumor bedeutet, dass dieses Karzinom durch HPV induziert ist. Für die HPV-induzierte Karzinogenese bedarf es also einer persistierenden transformierenden HPV-HR-Infektion, wobei zwischen Infektion und Karzinomentstehung typischerweise eine längere Latenzphase von mehreren Jahren besteht.

Weltweit sind etwa 50 % aller Peniskarzinome durch HPV induziert [2]. Die meisten Daten stammen aus Ländern mit einer hohen Inzidenz von Peniskarzinomen. Dazu gehören viele Länder in Südamerika und Afrika [4, 5]. Westliche Länder in Europa und die USA gehören zu den so genannten Low-incidence-Gebieten für Peniskarzinome. Unabhängig von der Inzidenz ist weltweit HPV-16 bei HPV-induzierten Penis- und Vulvakarzinomen der am häufigsten nachweisbare Genotyp [6]. Von 115 invasiven Peniskarzinomen, die in den vergangenen 20 Jahren in der Steiermark/Österreich operiert wurden, waren 69/115 (60 %) durch HPV induziert. Etwa 80 % waren ausschließlich durch HPV-16 induziert, die HPV-HR-Genotypen 18, 33, 45 und 73 als einzelner Genotyp wurden nur in je 2 % der Karzinome nachgewiesen. In den restlichen HPV-induzierten Karzinomen wurden in 4 % Mischinfektionen mit multiplen HPV-HR-Genotypen zusätzlich zu HPV-16/18 und in 5 % Mischinfektionen ohne Beteiligung von HPV-16/18 nachgewiesen. Im weltweiten Vergleich (49 %) hat die Steiermark eine höhere Prävalenz von HPV-induzierten Peniskarzinomen (60 %), einen höheren Prozentsatz von HPV-HR-16 und -33, jedoch einen geringeren Prozentsatz von HPV-HR-18. Bei den steirischen Patienten war nur ein condylomatöses Plattenepithelkarzinom durch HPV-LR induziert. Mit einer rechtzeitigen Impfung mit dem derzeit erhältlichen Impfstoff gegen HPV-HR-Genotypen-16/18 hätten etwa 50 % der Peniskarzinome in der Steiermark verhindert werden können [7].

■ Dermatosen-assoziierte penile und vulväre Plattenepithelkarzinome

Die HPV-negativen Peniskarzinome in der Steiermark entstanden auf dem Boden lang andauernder, fortgeschrittener, hoch-aktiver chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen (Lichen sclerosus >> Lichen planus) und waren in fortgeschrittenen Tumorstadien pT-2 und pT-3 überrepräsentiert. Die meisten Dermatosen-assoziierten HPV-negativen Karzinome zeigten ein dichtes Entzündungsinfiltrat mit Lymphozyten mit einem monoklonal rearrangierten T-Zell-Rezeptor-Gamma-Lokus [7].

Die Prävalenz von Lichen sclerosus und Lichen planus in der Gesamtbevölkerung ist nicht genau bekannt. Beide Erkrankungen kommen in allen Altersstufen und beiden Geschlechtern vor, auch wenn der Lichen sclerosus fälschlicherweise nach wie vor als Erkrankung der alten Frau gilt. Bei Männern ist die Prävalenz von Lichen sclerosus wahrscheinlich niedriger als die publizierte 8-%-Prävalenz aus einer großen gynäkologischen Praxis in Österreich [8]. Der Lichen sclerosus ist

meist auf die anogenitale Haut beschränkt und manifestiert sich bei Frauen an der vulvären und analen Haut/Schleimhaut, bei Männern ist er zumeist auf die Vorhaut bzw. Schleimhaut der Glans penis begrenzt [9]. Der Lichen planus dagegen kommt mit einer Prävalenz von 1 % vor und befällt auch extragenitale behaarte Haut, Nägel und Schleimhäute. Mindestens 1/4 der Männer mit systemischem Lichen planus klagen über anogenitale Manifestationen, die Prävalenz von vulvovaginalen Manifestationen eines Lichen planus liegt wahrscheinlich höher [10]. Beide Erkrankungen werden durch Lymphozyteninfiltrate nach einer überschießenden Reaktion auf ein Antigen im Sinne einer (Auto-) Immundysregulierung hervorgerufen [11–16]. Die Ansammlung von T-Lymphozyten in Läsionen von Lichen sclerosus und Lichen planus, die ein gemeinsames Antigen erkennen, kann molekularpathologisch als monoklonales Rearrangement des T-Zell-Rezeptor-Gamma-Lokus im Entzündungsinfiltrat nachgewiesen werden [14, 16, 17]. Weder für Lichen sclerosus noch Lichen planus sind bisher krankheitsspezifische Laborwerte oder Autoantikörper bekannt [18]. Auffällig ist jedoch die hohe Komorbidität mit systemischen Autoimmunerkrankungen, die mit organspezifischen Autoantikörpern einhergehen, wie die Hashimoto-Thyreoiditis und die Autoimmungastritis [19, 20]. Zudem kommen systemische, durch T-Lymphozyten hervorgerufene Autoimmunerkrankungen ohne krankheitsspezifische Autoantikörper, insbesondere Psoriasis und Vitiligo, bei Patienten mit Lichen sclerosus und Lichen planus gehäuft vor [8].

Die Assoziation von Lichen sclerosus mit anogenitalen Karzinomen ist bei Frauen gut dokumentiert. Bereits seit Jahrzehnten gilt der vulväre Lichen sclerosus als fakultative Präkanzerose und wird auch von der WHO so definiert [21–24]. Eine regelmäßige Behandlung und Kontrolle von Patientinnen mit vulvarem Lichen sclerosus und Lichen planus gehören in der gynäkologischen Praxis bereits zur Routine. Im Gegensatz dazu wird die Bedeutung dieser Dermatosen im Bereich des Penis als Risikofaktor für Peniskarzinome stark unterschätzt, obwohl immer wieder beschrieben [7, 25–29]. Insgesamt kann das individuelle, aber auch das Gesamtrisiko einer malignen Transformation im anogenitalen Lichen sclerosus und Lichen planus nur geschätzt werden. In der bis zu 30 Jahre alten Literatur wird es bei Frauen mit bis zu 5 % angegeben [30], allerdings wird es heutzutage von Experten der International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) als wesentlich niedriger (1–2 %) angenommen. Lichen planus in behaarter Haut hat kein Karzinomrisiko, in der oralen und ösophagealen Schleimhaut wurde jedoch ein Risiko von 0,5–5 % beschrieben [31]. Während sich HPV-induzierte Karzinome über die langsam progrediente Vorstufe der penilen intraepithelialen Neoplasie (PeIN) entwickeln, entstehen Dermatosen-assoziierte Karzinome über hochdifferenzierte intraepitheliale Läsionen, den so genannten differenzierten penilen/vulvären intraepithelialen Neoplasien (d-PeIN oder d-VIN) [32–34], die als schnell fortschreitende Vorstufe zum invasiven Karzinom in manchmal < 6 Monaten gelten [7, 35]. Vielfach sind diese Läsionen histologisch so hoch differenziert, dass sie in Biopsien nicht immer als hochaggressive Vorläuferläsionen erkannt werden [35, 36].

Vulväre Karzinome werden im Rahmen des allgemeinen Trends zu minimaler Chirurgie statt mit Hemi- oder komplet-

ter Vulvektomie nur mehr mit einem Sicherheitsabstand von > 1 cm exzidiert [37]. Dies führt dazu, dass nicht die gesamte von Lichen sclerosus und Lichen planus befallene Haut/Schleimhaut entfernt wird und Patientinnen mit residuellen Dermatosen in die klinische Nachsorge entlassen werden. Unter steirischen Patientinnen mit Dermatosen-assoziierten Karzinomen entwickelte jede 2. Frau im residuellen Lichen sclerosus ein neuerliches invasives Karzinom (50%ige Rezidivrate!) [35]. Die Rezidive/Zweitkarzinome traten meist sehr schnell innerhalb von 6–18 Monaten auf, wurden aber auch nach Latenzphasen von > 6 Jahren beobachtet. Eine Vulvakarzinompatientin mit residueller Dermatoze ist als Hochrisikopatientin für ein Zweit- und Drittkarzinom zu betrachten und muss engmaschig onkologisch nachgesorgt werden.

Die reaktive Ansammlung von Lymphozyten mit einem monoklonal rearrangierten T-Zell-Rezeptor-Gamma-Lokus im Entzündungsinfiltrat von Dermatosen-assoziierten Vulvakarzinomen [38] und Peniskarzinomen [7] kann zu einer Reduktion der T-Zell-Rezeptor-Vielfalt im Entzündungsinfiltrat führen. Eine daraus resultierende ineffektive immunologische Kontrolle kann das schnelle Fortschreiten einer differenzierten intraepithelialen Neoplasie zu einem invasiven Karzinom, aber auch eine schnelle Metastasierung erklären. Speziell in Dermatosen-assoziierten Karzinomen wurden Einzelzellen mit dem Potenzial zur Proliferation in Sentinellymphknoten beschrieben [39]. In der Vulva wird bereits der Nachweis einzelner intraparenchymaler kernhaltiger Tumorzellen in Sentinellymphknoten als metastatischer Befall gewertet, der eine weitere Behandlung der Leisten erfordert [40, 41]. Im Gegensatz dazu gelten beim Mammakarzinom erst Tumorabsiedelungen > 2 mm als Indikation für eine axilläre Lymphadenektomie.

Lichen-sclerosus- und Lichen-planus-assoziierte Karzinome in anogenitaler Haut/Schleimhaut entstehen zumeist nach langjährigen Verläufen mit einem hohen Aktivitätsgrad der Erkrankung. Um die Morbidität und womöglich auch das Risiko einer malignen Entartung zu reduzieren, wäre eine frühzeitige Erkennung der Dermatosen mit einer rechtzeitigen adäquaten Behandlung, d. h. einer Reduktion der Aktivität (= Reduktion des Entzündungsinfiltrates), empfehlenswert. Es gibt gut dokumentierte Therapieansätze, um dieses Ziel zu erreichen [42–46]. Auf keinen Fall darf das Risiko einer möglichen malignen Entartung in anogenitalen Dermatosen ignoriert werden. Betroffenen Frauen und Männern sollte die Möglichkeit einer entsprechenden Vor- bzw. Nachsorgeuntersuchung an einem spezialisierten interdisziplinären Zentrum angeboten werden. Ein derartiger Ansatz wurde an der Medizinischen Universität Graz bereits umgesetzt. Am Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz gibt es ein Referenzzentrum für anogenitale Erkrankungen (Leitung: Prof. Dr. Sigrid Regauer), in dem neben Befundung auch spezielle Untersuchungen u. a. zur individualisierten Therapieplanung durchgeführt werden. Im Rahmen der Aktivitäten des Referenzzentrums für anogenitale Erkrankungen wurde vor 2 Jahren an der Urologischen Klinik eine „penile Dermatosenambulanz“ gegründet (Vorstand: Prof. Dr. Karl Pummer, Leitung: Dr. Yas Razmara), in der sich Männer nach einer Diagnose eines Lichen sclerosus oder Lichen planus in regelmäßige Nach-/Vorsorge begeben können [47].

Des Weiteren hat der Verein Interdisziplinäre Interessensgemeinschaft für Vulva-Erkrankungen (VIVE e.V.; Präsidentin Prof. Dr. Sigrid Regauer, Vizepräsidentin Dr. Barbara Eberz) seinen Sitz am Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz. Dieser Verein bietet Ärzten zumindest eine jährliche Weiterbildung für anogenitale Dermatosen und Präkanzerosen an (www.vulvaworkshop.at). Im Namen des Vereins reflektiert sich die Tatsache, dass vulväre Dermatosen und Karzinogenese wesentlich länger und besser erforscht sind als am Penis und dass eine hohe Bereitschaft zur interdisziplinären Zusammenarbeit unter den mit vulvären Erkrankungen befassten Kollegen besteht. Alle Erkenntnisse aus der vulvären Karzinogenese gelten aber auch für penile Dermatosen, Präkanzerosen und Malignome. Es sollte unser Ziel sein, ein ähnliches Bewusstsein auch für penile Erkrankungen zu schaffen.

■ Relevanz für die Praxis

Nur etwa 50–60 % der vulvären und penilen Karzinome werden durch eine transformierende Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) hervorgerufen. Die andere Hälfte entsteht unabhängig von HPV, oft auf dem Boden lang bestehender peniler und vulvärer Dermatosen *Lichen sclerosus* und *Lichen planus*. Diese beiden Erkrankungen haben eine hohe Morbidität und werden als Risikofaktoren für eine maligne Entartung weit unterschätzt.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342–50.
- Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009; 62: 870–8.
- Reuschenbach M, Seiz M, Doeberitz CK, et al. Evaluation of cervical cone biopsies for coexpression of p16(INK4a) and Ki-67 in epithelial cells. *Int J Cancer* 2012; 130: 388–94.
- Velazquez EF, Cubilla AL. Penile squamous cell carcinoma: anatomic, pathologic and viral studies in Paraguay (1993–2007). *Anal Quant Cytol Histol* 2007; 29: 185–98.
- Smith JS, Backes DM, Hudgens MG, et al. Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection by penile site in uncircumcised Kenyan men. *Int J Cancer* 2009; 126: 572–7.
- Heideman DA, Waterboer T, Pawlita M, et al. Human papillomavirus-16 is the predominant type etiologically involved in penile squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4550–6.
- Mannweiler S, Sygulla S, Beham-Schmid C, et al. Penile carcinogenesis in a low incidence area: A clinicopathological and molecular analysis of 115 invasive carcinomas with special emphasis on chronic inflammatory skin diseases. *Am J Surg Pathol* 2011; 5: 998–1006.
- Eberz B, Berghold A, Regauer S. High prevalence of concomitant anogenital lichen sclerosus and extragenital psoriasis in adult women. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1143–7.
- Aynaud O, Piron D, Casanova JM. Incidence of preputial lichen sclerosus in adults: histologic study of circumcision specimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 923–6.
- Di Fede O, Belfiore P, Cabibi D, et al. Unexpectedly high frequency of genital involvement in women with clinical and histological features of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 433–8.
- Zhou XJ, Savage NW, Sugerman PB, et al. TCR V beta gene expression in lesional T lymphocyte cell lines in oral lichen planus. *Oral Dis* 1996; 2: 295–8.
- Simark-Mattsson C, Bergenholtz G, Jontell M, et al. T cell receptor V-gene usage in oral lichen planus; increased frequency of T cell receptors expressing V alpha 2 and V beta 3. *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 503–7.
- Shiohara T, Mizukawa Y, Takahashi R, et al. Pathomechanisms of lichen planus autoimmunity elicited by cross-reactive T cells. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 206–26.
- Regauer S, Beham-Schmid C. Monoclonally rearranged T-cell receptor in lichen sclerosus – a finding of clinical significance? *Am J Dermatopathol* 2004; 26: 349–50.
- Regauer S. Immune dysregulation in lichen sclerosus. *Eur J Cell Biol* 2005; 84: 273–7.
- Regauer S, Beham-Schmid C. Detailed analysis of the T-cell lymphocytic infiltrate in penile lichen sclerosus: an immunohistochemical and molecular investigation. *Histopathology* 2006; 48: 730–5.

17. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 449–56.
18. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999; 353: 1777–83.
19. Eberz B, Regauer S. Konkombitantes Auftreten von Lichen sclerosus und Hashimoto-Thyreoiditis. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2009; 2 (3): 7–10.
20. Birenbaum DL, Young RC. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus. *J Reprod Med* 2007; 52: 28–30.
21. Wilkinson EJ, Teixeira MR. Tumours of the vulva – Epithelial tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, Lyon, 2003; 316–20.
22. Derrick EK, Ridley CM, Kobza-Black A, et al. A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1217–23.
23. Kirtschig G, Wakelin SH, Wojnarowska F. Mucosal vulval lichen planus: outcome, clinical and laboratory features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 301–7.
24. Kennedy CM, Peterson LB, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: a cohort at risk for cancer? *J Reprod Med* 2008; 53: 781–4.
25. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, et al. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J Urol* 2006; 175: 1359–63.
26. Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1448–53.
27. Perceau G, Derancourt C, Clavel C, et al. Lichen sclerosus is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus. *Br J Dermatol* 2003; 148: 934–8.
28. Powell J, Robson A, Cranston D, et al. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 85–9.
29. Hoshi A, Usui Y, Terachi T. Penile carcinoma originating from lichen planus on glans penis. *Urology* 2008; 71: 816–7.
30. Scurry JP, Vanin K. Vulvar squamous cell carcinoma and lichen sclerosus. *Australas J Dermatol* 1997; 38 (Suppl 1): S20–5.
31. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol* 2004; 40: 77–83.
32. Ordi J, Alejo M, Fuste V, et al. HPV-negative vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with basaloid histologic pattern: an unrecognized variant of simplex (differentiated) VIN. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1659–65.
33. Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 429–41.
34. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20: 16–30.
35. Regauer S. Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has a high risk for recurrence: A clinicopathological study of 75 women. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 289–94.
36. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24: 297–305.
37. Groenen SM, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 869–73.
38. Regauer S, Reich O, Beham-Schmid C. Monoclonal gamma T-cell receptor rearrangement in vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinomas. *Am J Pathol* 2002; 160: 1035–45.
39. Regauer S. Histopathological work-up and interpretation of sentinel lymph nodes removed for vulvar squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2009; 55: 174–81.
40. Tjin Asjoe FM, van Bekkum E, Ewing P, et al. Sentinel node procedure in vulvar squamous cell carcinoma: a histomorphologic review of 32 cases. The significance of anucleate structures on immunohistochemistry. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1032–6.
41. Oonk MH, van de Nieuwenhof HP, van der Zee AG, et al. Update on the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 61–9.
42. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol* 2010; 163: 672–82.
43. Kauppila S, Kotila V, Knuuti E, et al. The effect of topical pimecrolimus on inflammatory infiltrate in vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 181.e1–4.
44. Luger T, Paul C. Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 2007; 215 (Suppl 1): 45–54.
45. Dahlman-Ghoshan K, Hedblad MA, von Krogh G. Penile lichen sclerosus et atrophicus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 451–7.
46. Gisondi P, Ellis CN, Girolomoni G. Pimecrolimus in dermatology: atopic dermatitis and beyond. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 969–74.
47. Regauer S, Razmara Y, Pummer K. Penile Dermatosen – unterschätzte Erkrankungen mit zahlreichen Komorbiditäten. Erste Ergebnisse von der Grazer „Penile Dermatosenambulanz“. *Spectrum Urologie* 2011; 1: 70–1.

Univ.-Prof. Dr. Sigrid Regauer

1981–1987 Studium der Medizin in Heidelberg, Deutschland, und Doktorarbeit am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg. 1987–1995 Forschungsaufenthalt, Dermatologie- und Dermatopathologie, der Harvard Medical School, Boston, USA, am Massachusetts General Hospital und am Beth Israel Hospital. Seit 1995 an der Pathologie der Medizinischen Universität Graz. 1999 Habilitation in Pathologie. 2004–2008 Vorsitzende der Arbeitsgruppe Gynäkopathologie der Europäischen Gesellschaft für Pathologie.

Präsidentin des Vereins Interdisziplinäre Interessensgemeinschaft für Vulvaerkrankungen (VIVE e.V., ZVR 174112632), Fellow der International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) und Council Member des European College for the Study of Vulvar Disease (ECSVD).



Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

TRENANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Zweikammerspritze mit 130 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält: 11,25 mg Leuporelinacetat, entsprechend 10,72 mg Leuporelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Polymilchsäure, Mannitol. Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Trenantone wird angewendet bei Erwachsenen. *Bei Männern:* Zur symptomatischen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. *Bei Frauen:* Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuporelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen anderen Bestandteil des Präparates; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; intraarterielle Injektion. *Bei Männern:* Nach chirurgischer Kastration bewirkt Trenantone keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels. *Bei Frauen:* Schwangerschaft und Stillzeit. **Pharmakologisch-therapeutische Gruppe:** GnRH-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 1 Zweikammerspritze. **Stand der Information:** Jänner 2012.

SIXANTONE® – Zweikammerspritze. Zusammensetzung: 1 Zweikammerspritze enthält 30,0 mg Leuporelinacetat als 6-Monatsdepot. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Retardmikrokapseln: Polymilchsäure, D-Mannitol. Suspensionsmittel: D-Mannitol, Carmellose-Natrium, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke, Essigsäure. **Anwendungsgebiete:** Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuporelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen der sonstigen Bestandteile; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; chirurgische Kastration; Frauen, Kinder und Jugendliche. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 1 Zweikammerspritze. **Stand der Information:** Jänner 2012.

Zulassungsinhaber: Takeda Pharma GmbH, 1070 Wien, Seidengasse 33–35, Tel. 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Buchbesprechung

■ Interessenkonflikte in der Medizin: Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten

K. Lieb, D. Klemperer, W.-D. Ludwig (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin, 2011, 1. Auflage, kartoniert, 300 S., ISBN 978-3-642-19841-0, EUR [A] 61,70

Die Autoren stellen in dem oben genannten Buch sehr deutlich mögliche Interessenkonflikte im Bereich der medizinischen Behandlung dar. Insbesondere machen die Autoren deutlich, dass Angehörige aus den Berufsgruppen der Gesundheitsberufe äußerst sensibel in ihrem Umgang sowohl mit der Industrie als auch in sonstigen Bereichen, in denen finanzielle Zuwendungen getätigt werden, sein müssen.

Das Buch gliedert sich in einen allgemeinen Teil und in die Definition des Interessenkonflikts. Auch der darin enthaltene psychologische Effekt wird betont.

Ein gesondertes Kapitel wird dem Interessenkonflikt in der Medizin aus medizinethischer Perspektive gewidmet, wo insbesondere auf die Geltung von standesethischen Kodizes verwiesen wird. Dankenswerterweise nehmen die Autoren auch eine Abgrenzung zwischen Interessenkonflikten und tatsächlichem Fehlverhalten (Korruption) vor und legen dar, dass die finanzielle Beziehung mit angemessener fachlicher Gegenleistung grundsätzlich zulässig ist, insbesondere dann, wenn der erbrachten Leistung eines Angehörigen eines Gesundheitsberufes eine angemessene Gegenleistung gegenübersteht. Besonders ist dabei Augenmerk darauf zu legen, dass die erbrachte Leistung für die Allgemeinheit potenziell nützlich ist, wie insbesondere bei der Durchführung von klinischen Studien. Zurecht verweisen die Autoren jedoch darauf, dass dann ein Interessenkonflikt vorliegen bzw. der Anschein eines solchen erweckt werden könnte, wenn beispielsweise langjährige Berater im Rahmen der Bewertung von Leitlinien auch Produkte eines Herstellers bewerten sollen, die sie seit Jahren beraten bzw. deren Studien sie durchgeführt haben. Klar unter den Begriff des Fehlverhaltens, wenn nicht sogar schon unter den Begriff Korruption zu subsumieren ist das Eingehen von finanziellen Beziehungen ohne angemessene fachliche Gegenleistung.

Um die Sensibilisierung für dieses Thema zu erwecken, führen die Autoren auch internationale Empfehlungen zum Umgang mit Interessenkonflikten an, um so unterschiedliche Verhaltensweisen aufzuzeigen.

Ein gesondertes großes Kapitel ist dem Bereich Interessenkonflikt in der Patientenversorgung gewidmet. Die Autoren

zeigen auf, dass zwar das Zusammenspiel zwischen Arzt und Industrie für die Praxis und die Klinik und insbesondere für die Durchführung von Forschungen unabdingbar ist, machen jedoch auch darauf aufmerksam, dass hier ein besonders sensibler Umgang und insbesondere ein transparenter Umgang erforderlich sind. Dies gilt vor allem im Bereich von Vertreterbesuchen bzw. auch für die Finanzierung von Fortbildungsveranstaltungen, wobei diesem Teil ein gesondertes Kapitel gewidmet ist. Im Kapitel „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie“ wird dargestellt, was unter „ethischem Pharmamarketing“ zu verstehen ist, und es werden verbindliche Richtlinien für mehr Transparenz vorgestellt.

Ein weiteres Kapitel widmet sich dem Thema „Interessenkonflikte in Aus-, Weiter- und Fortbildung“. Zurecht wird ausgeführt, dass die ärztliche Aus-, Weiter- und Fortbildung unabdingbare Voraussetzung ist und selbstverständlich entsprechende Finanzierungen vorhanden sein müssen. Dennoch verweisen die Autoren begründeterweise darauf, dass sowohl die Industrie als auch die Angehörigen von Gesundheitsberufen, insbesondere Ärzte, gehalten sind, Beeinflussungen aufgrund der finanzierten Aus-, Weiter- und Fortbildungen weitestgehend auszuschließen. Zu diesem Zweck schlagen die Autoren in Anlehnung an das italienische Vorbild die Schaffung eines unabhängigen Fonds zur Finanzierung von Fort-, Weiter- und Ausbildung vor, um nicht die Zuwendung von einzelnen industriellen Unternehmen an einzelne Ärzte und dadurch bedingtes Misstrauen zu schüren.

Ein eigenes Kapitel ist auch der Thematik „Interessenkonflikt in der Forschung“ gewidmet, wo dargelegt wird, dass die Forschung selbstverständlich von der Industrie gesponsert werden muss, um diese überhaupt möglich zu machen, andererseits hier optimale Transparenz erforderlich ist, um nicht in den Verruf der Korruption bzw. der „bestellten“ Forschungen zu kommen. Aus diesem Grund wird auch die Forderung nach Transparenz dahingehend gestellt, dass Studien unabhängig von pharmazeutischen Unternehmen geplant und durchgeführt werden sollen. Unabdingbare Voraussetzung dafür ist jedoch, dass pharmazeutische Unternehmen verpflichtet werden, dafür finanzielle Mittel zur Verfügung zu stellen. Vorschlag der Autoren ist beispielsweise, dass ein prozentueller Anteil des Umsatzes oder der Marketingausgaben dafür herangezogen wird.

Zusammenfassend ist auszuführen, dass die Herausgeber durch die Vielzahl an unterschiedlichen Themenbereichen die Interessenkonflikte in der Medizin aufzeigen und durch das Anbieten von konkreten Lösungsmöglichkeiten interessant aufgezeigt haben, wo nach wie vor in der Praxis Handlungsbedarf besteht.

RA Dr. Monika Ploier, Wien

Nachdruck aus J Hyperton 2012; 16 (2): 26.

Interessenkonflikte in der Medizin

M. Ploier

In Anlehnung an die in dieser Ausgabe ebenfalls erschienene Rezension des Buches „Interessenkonflikte in der Medizin. Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten“ von Lieb/Klemperer/Ludwig werden in diesem Beitrag vereinzelt Interessenkonflikte in der Medizin beispielhaft ohne Anspruch auf Vollständigkeit dargestellt.

Bei dem Schlagwort „Interessenkonflikte in der Medizin“ wird sofort an das Thema Korruption in der Medizin durch Leistungen ohne Gegenleistung seitens der Industrie an Ärzte oder Angehörige sonstiger Gesundheitsberufe oder an die „Bestellung“ von klinischen Studien, um ein neues Medizinprodukt oder Arzneimittel problemlos in Verkehr bringen zu können, gedacht. Dabei wird jedoch teilweise sehr undifferenziert argumentiert und nicht berücksichtigt, dass gerade die Forschung und Weiterentwicklung im Bereich der Medizin die hohen finanziellen Mittel der Industrie dringend benötigen, da andernfalls die Forschung in Österreich zum Erliegen käme.

Die Zusammenarbeit zwischen Industrie und den Angehörigen bzw. Institutionen des Gesundheitswesens ist somit unabdingbare Voraussetzung für die Forschung in Österreich, benötigt jedoch bestimmte Transparenzregeln, um nicht in den Verruf eines Interessenkonflikts zu geraten.

Seit Einführung der Anti-Korruptionsregelungen zu Beginn 2008 in das Strafgesetzbuch wird vermehrt sehr sensibel mit diesem Thema umgegangen. Dies zeigt sich schon daran, dass sowohl der Dachverband der pharmazeutischen Unternehmen Österreichs (Pharmig) als auch der Dachverband der Medizinprodukteunternehmen Österreichs (Austromed), die Medizinischen Universitäten sowie die Österreichische Ärztekammer Verhaltenskodizes und Richtlinien vorsehen, wie bei der Finanzierung von Fortbildungen, Kongressen und dem Sponsoring von klinischen Studien vorzugehen ist.

■ Rechtliche Grundlagen

Im Bereich des Antikorruptionsstrafrechts wird zwischen der Geschenkkannahme/Bestechung im privaten und im öffentlichen Bereich unterschieden.

Geschenkkannahme im privaten Bereich, § 168c Abs. 1 StGB: „Ein Bediensteter oder Beauftragter eines Unternehmens, der im geschäftlichen Verkehr für die pflichtwidrige Vornahme oder Unterlassung einer Rechtshandlung von einem anderen für sich oder einen Dritten einen Vorteil fordert, annimmt oder sich versprechen lässt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu zwei Jahren zu bestrafen.“

Bestechung im privaten Bereich, § 168d StGB: „Wer einem Bediensteten oder Beauftragten eines Unternehmens im ge-

schäftlichen Verkehr für die pflichtwidrige Vornahme oder Unterlassung einer Rechtshandlung für ihn oder einen Dritten einen nicht bloß geringfügigen Vorteil anbietet, verspricht oder gewährt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu zwei Jahren zu bestrafen.“

Bestechlichkeit im öffentlichen Bereich, § 304 StGB: „Ein Amtsträger oder Schiedsrichter, der für die pflichtwidrige Vornahme oder Unterlassung eines Amtsgeschäfts einen Vorteil für sich oder einen Dritten fordert, annimmt oder sich versprechen lässt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren zu bestrafen. [...] Übersteigt der Wert des Vorteils 3000 Euro, so ist der Täter mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren zu bestrafen.“

§ 305 StGB: „Ein Amtsträger oder Schiedsrichter, der für die pflichtgemäße Vornahme oder Unterlassung eines Amtsgeschäfts entgegen einem dienst- oder organisationsrechtlichen Verbot einen Vorteil für sich oder einen Dritten annimmt oder sich versprechen lässt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu zwei Jahren zu bestrafen.“

Bestechung im öffentlichen Bereich, § 307 StGB: „Wer einem Amtsträger oder Schiedsrichter für die pflichtgemäße Vornahme oder Unterlassung eines Amtsgeschäfts einen Vorteil für ihn oder einen Dritten anbietet, verspricht oder gewährt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren zu bestrafen.“

Die Bestimmungen des öffentlich-rechtlichen Bereichs nennen ausdrücklich den Begriff des „Amtsträgers“. Unter den Begriff des „Amtsträgers“ fallen Mitglieder eines verfassungsmäßigen Vertretungskörpers, wie z. B. die Nationalratsabgeordneten, Gemeindevertreter oder Landtagsabgeordneten, sofern sie in Ausübung ihrer gesetzlich festgelegten Pflichten handeln. Personen, die Aufgaben der Gesetzgebung, Verwaltung oder Justiz für österreichische Gebietskörperschaften oder Sozialversicherungsträger wahrnehmen, zählen ebenfalls zu den Amtsträgern, weshalb auf diese Personen die strengeren Korruptionsregeln anzuwenden sind als auf private Personen. Dasselbe gilt auch für Personen, die Aufgaben der Gesetzgebung, Verwaltung oder Justiz für andere Staaten sowie internationale Organisationen wahrnehmen. Darunter fallen demnach z. B. Richter oder auch Ärzte, die in einem öffentlich-rechtlichen Dienstverhältnis stehen. Eine Vielzahl von Ärzten, die z. B. bei der Gemeinde Wien, einem Bundesland oder den Medizinischen Universitäten beschäftigt sind, unterliegt somit dem Begriff des „Amtsträgers“ und sie sind somit von den Bestimmungen über Personen in einem öffentlich-rechtlichen Dienstverhältnis betroffen.

Unter den Begriff „Bedienstete“ im Bereich der Privatwirtschaft fallen sämtliche weisungsgebundene Arbeitnehmer eines Unternehmens sowie auch Beamte, sofern sie Aufgaben wahrnehmen, die in die so genannte nicht-hoheitliche Verwaltung fallen. Demgegenüber sind unter „Beauftragten“ Personen zu verstehen, die ein Unternehmen im Rechtsverkehr nach außen vertreten dürfen.

■ Was ist ein (strafbarer) Interessenkonflikt?

Die kolportierte Praxis, wonach Ärzte mit ihren Familien zu Medizinkongressen mit verlängertem, durch die Pharmaunternehmen gesponsertem Urlaub gefahren wären, entspricht weder der vormaligen durchgängigen Praxis noch der nunmehr gelebten. Einzelne „schwarze Schafe“ hat es immer gegeben und wird es vermutlich auch immer geben. Dennoch hält sich die oben genannte Darstellung, wenn es um die Finanzierung von Kongressbesuchen oder um die unbedingt erforderliche Finanzierung von klinischen Studien geht, hartnäckig und führt zum Teil auch zur Vermischung und Verunglimpfung von rechtlich Zulässigem mit rechtlich nicht Zulässigem.

Um Ärzten weiterhin die Möglichkeit zu bieten, zu grundsätzlich sehr teuren Medizinerkongressen zu fahren und so der Fortbildungsverpflichtung auch auf internationaler Ebene nachzukommen, ist die Übernahme – zumindest eines Teils – der Kosten durch den Arbeitgeber oder Dritte unabdingbar. Nur so kann die Qualität der österreichischen Medizin gewährleistet werden. Aufgrund der Korruptionsbestimmungen stellt sich daher die Frage, ob es für Ärzte oder Angehörige sonstiger Gesundheitsberufe überhaupt noch zulässig ist, die Kosten für derartige Fortbildungen auf dritte Personen überzuwälzen. Nach den Bestimmungen des Antikorruptionsstrafrechts und den darauf aufbauenden Verhaltenskodizes der diversen Berufsverbände ist die Finanzierung von Medizinkongressen und Fortbildungsveranstaltungen als Veranstalter unproblematisch, wenn ausschließlich die Wissensvermittlung im Vordergrund steht und z. B. von keinem der teilnehmenden Ärzte eine Teilnahmegebühr eingefordert wird.

Anders ist die Sache jedoch zu beurteilen, wenn ein Pharmaunternehmen die Teilnahmegebühren der Ärzte übernimmt, diese persönlich einlädt, die Reise- und Unterkunftskosten übernimmt, ohne dafür eine entsprechende Gegenleistung, wie z. B. einen Vortrag dieses Arztes im Rahmen des Kongresses, zu erhalten.

Aus diesem Grund haben diverse Interessenvertretungen vorsorglich Verhaltenskodizes erlassen, um ihre Mitglieder nicht in Gefahr der Verwirklichung eines Strafdelikts zu bringen. So haben u. a. die Österreichische Ärztekammer, der Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs (Pharmig), die Austromed, Vereinigung der Medizinprodukteunternehmen, sowie die Medizinische Universität Wien (MUW; als eine der ersten Institutionen, die sich mit der Thematik befasst haben) derartige Verhaltenskodizes entwickelt. Die Medizinische Universität Wien, deren Regelung sich auch die anderen medizinischen Universitäten sowie sonstigen Krankenanstaltensträger zum Vorbild genommen haben, legt z. B. ausdrücklich fest, dass

- die Geschenkkannahme durch einen bestimmten Mitarbeiter unzulässig ist. Zulässig sind daher ausschließlich Einladungen, Geschenke etc. an das Unternehmen. In Hinblick auf § 27 UG 2002 sind diese an die jeweilige Universitätsklinik bzw. Organisationseinheiten zu richten und von diesen anzunehmen. Die Universitätsklinik entscheidet in weiterer Folge, welcher Mitarbeiter welcher Einladung nachkommen darf,
- Forscher der MUW verpflichtet sind, eine an sie konkret gerichtete oder versprochene Schenkung, Einladung oder sonstige Vorteile grundsätzlich abzulehnen. Die Vorteilsgeber bzw. Firmen sind diesbezüglich an die Universitätsklinik bzw. Organisationseinheit zu verweisen,
- die Einwerbung von Drittmitteln gemäß §§ 26 und 27 UG 2002 jedoch weiterhin zulässig ist,
- Mitarbeiter, die Einladungen zu Kongressen erhalten, bei welchen die Reisekosten der Teilnehmer von einer Firma getragen werden und keine Vortragstätigkeit vereinbart und kein Tagungsvorsitz übernommen wurde, abzulehnen haben. Die Firma ist darauf hinzuweisen, die Einladung an die Universitätsklinik bzw. Organisationseinheit zu richten. Werden die Einladungen an die Universitätsklinik bzw. Organisationseinheit gerichtet, legt diese in weiterer Folge fest, welche Mitarbeiter an dem Kongress teilnehmen,
- im Fall der Übernahme einer Vortragstätigkeit bzw. persönlichen Einladung zur Haltung eines Vortrages die anfallenden Reiskosten im Rahmen der Honorarleistung für die Vortragstätigkeit abgedeckt werden bzw. die Übernahme der Reisekosten durch die Firma gerechtfertigt ist, sodass die konkrete Einladung vom betroffenen Mitarbeiter angenommen werden kann. Zu beachten ist auch hier, dass eine Verhältnismäßigkeit bezüglich der Dauer des Kongresses und der übernommenen Reisekosten gegeben sein muss,
- die Annahme von Essenseinladungen nur dann zulässig ist, wenn sie auf das Pflegen freundschaftlicher Kontakte gerichtet ist, das in der Regel auch unter dem Aspekt der Gegenseitigkeit stattfindet. Essenseinladungen an eine bestimmte Person, die ausschließlich im Hinblick auf den beruflichen Kontakt erfolgen, dürfen grundsätzlich nicht angenommen werden.

Die Teilnahme an Veranstaltungen und Feiern ist dann unproblematisch, wenn nicht ausschließlich Mitarbeiter einer Universitätsklinik bzw. Organisationseinheit teilnehmen, sondern ein darüber hinausgehender größerer Personenkreis.

Ähnliche bzw. diesen Regelungen angepasste Regelungen finden sich auch z. B. im Pharmig-Verhaltenskodex. Dieser regelt u. a., dass Symposien, wissenschaftliche Kongresse, Workshops, Vorträge und ähnliche, auch kleinere Veranstaltungen anerkannte Mittel zur Verbreitung von Wissen und Erfahren über Arzneimittel und Therapien sowie zur Weiter- und Fortbildung sind. Demnach erklärt der Kodex auch die Organisation, Durchführung und/oder Unterstützung bzw. die Übernahme der Kosten der Teilnehmer für zulässig, wenn u. a. folgende Rahmenbedingungen eingehalten werden:

- Ausschließlich wissenschaftliche Informationen und/oder fachliche Fortbildung
- Ausschließliche Übernahme der Reisekosten, Verpflegungskosten, Übernachtungskosten sowie Teilnahmegebühr. Keine Übernahme hingegen für Freizeit- und/oder Unter-

haltungsprogramme. Keine Einladung von Begleitpersonen der Teilnehmer

- Dokumentation der Anwesenheit der Teilnehmer
- Der Tagungsort muss dem Zweck der Veranstaltung dienen und darf sich nicht an seinem Freizeitwert orientieren
- Die Einladung von Personen als Teilnehmer oder Referenten an diesen Veranstaltungen darf nicht von der Empfehlung, Verschreibung oder Abgabe bestimmter Arzneimittel abhängig gemacht werden
- Das Honorar für Vortragstätigkeiten muss der erbrachten Leistung angemessen sein

Quintessenz all dieser Kodizes betreffend Kongressfinanzierung ist somit, dass der Transfer von Wissen sowie die Weiterentwicklung medizinischer Forschung nicht gehemmt werden sollen. Auch dem Gesetzgeber ist selbstverständlich bewusst, dass die medizinische Forschung ohne entsprechende Sponsorengelder nicht möglich ist und diese Gelder selbstverständlich an eine entsprechende Gegenleistung geknüpft sind. Grundsätzlich weiterhin finanziert werden soll daher die Förderung von wissenschaftlichen Zielen, Zwecken und Fortbildungen im gesetzlich zulässigen Rahmen, wobei durch den Erlass der Verhaltenskodizes entsprechende Transparenz geschaffen werden sollte.

Soweit überblickbar besteht derzeit noch keine höchstgerichtliche Rechtsprechung zu strafrechtlich relevantem Verhalten in Bereich der Medizin. Bei Einhaltung der oben genannten Richtlinien ist nicht davon auszugehen, dass die

Finanzierung von Studien bzw. eine adäquate Gegenleistung für entsprechende medizinische Beratung bzw. Teilnahme an Kongressen ohne entsprechende private Finanzierung von angehängten Urlauben, die Mitnahme von Begleitpersonen etc. als korruptes Verhalten angesehen wird und dadurch auch die entsprechende Transparenz möglich ist.

Jedenfalls etwas abzugewinnen ist dem Vorschlag in dem genannten Buch „Interessenkonflikte in der Medizin“, wonach pharmazeutische Unternehmen anstelle der direkten Finanzierung von klinischen Studien unter Umständen einen gewissen Beitrag ihres Umsatzes oder Marketingausgaben in einen unabhängigen Fonds stellen könnten, um so eine unabhängige Finanzierung von klinischen Studien erreichen zu können. Unbestritten ist jedoch, dass die Finanzierung der Weiter- und Fortbildung von Ärzten sowie die Finanzierung von klinischen Studien zur Fortentwicklung der medizinischen Wissenschaft allen Interessenkonflikten zum Trotz nur mit großer und großzügiger Unterstützung der Industrie möglich ist und auch in naher Zukunft nur mit dieser möglich sein wird. Zweifelsohne zu Recht werden dabei jedoch Transparenz und ein ethischer Umgang mit diesen Ressourcen verlangt.

Korrespondenzadresse:

RA Dr. Monika Ploier
Kanzlei CMS Reich-Rohrwig Hainz – Rechtsanwälte GmbH
A-1010 Wien, Ebendorferstraße 3
E-Mail: monika.ploier@cms-rrh.com

1. Seminar Interdisziplinäre Endokrinologie “Meet the Experts unter Palmen” Madeira – Hotel Calheta Beach 10.–17. November 2012

Wissenschaftliche Leitung

Franz Fischl
Claudia Fischl-Lubinger

Referenten

Martin Birkhäuser (Basel)
Emanuel Christ (Bern)
Christian Dadak (Wien)
Franz Fischl (Wien)
Claudia Fischl-Lubinger (Wien)

Katharina Laubner (Freiburg)
Heinrich Resch (Wien)
Winfried Rossmann (Baden-Baden)
Katharina Schiessl (Zürich)

Organisation

CE-Management, Yasmin B. Haunold
1180 Wien, Scheibenbergstraße 39, Top 2
Tel.: 0043/699/10 430 038 • Fax: 0043/1/47 84 559
e-mail: office@ce-management.com • www.ce-management.com

Für Sie gelesen

■ Time to Rethink: An Evidence-Based Response from Pelvic Surgeons to the FDA Safety Communication: „UPDATE on Serious Complications Associated with Transvaginal Placement of Surgical Mesh for Pelvic Organ Prolapse“

Murphy M, et al. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 5–9.

Einleitung

Im Juli 2011 veröffentlichte die FDA eine „Safety Communication“ betitelt „UPDATE on Serious Complications associated with Transvaginal Placement of Surgical Mesh for Pelvic Organ Prolapse“. Das erklärte Ziel dieser Mitteilung ist es, Leistungserbringer und Patienten darüber zu informieren, dass ernsthafte Komplikationen im Zusammenhang mit der Platzierung von Netzen nicht selten sind und dass es nicht klar ist, ob diese Netzrekonstruktionen wirksamer sind als konventionelle Eingriffe ohne Netz.

Die Kommentare zur Wirksamkeit basieren auf einem von der FDA durchgeführten systematischen Review einschlägiger wissenschaftlicher Beiträge, welche zwischen 1996 und 2011 publiziert wurden.

Dieser Artikel wurde als Reaktion auf das „FDA Safety Communication UPDATE“ verfasst. Obwohl die Autoren dem FDA UPDATE in vielen Punkten zustimmen, sind sie hinsichtlich mancher Schlussfolgerungen anderer Meinung und haben Bedenken bezüglich der Botschaft an die Patienten und die medizinische Fachwelt. Das Manuskript wurde von mehr als 600 Mitgliedern des Pelvic Surgeons Network unterstützt.

„Purpose“

Im UPDATE schreibt die FDA: „*The FDA is issuing this update to inform you that serious complications associated with surgical mesh for transvaginal repair of POP are not rare.*“ In einer 3-Jahres-Periode wurden ca. 225.000 Fälle operiert, in welchen es bei 1503 Fällen zu Komplikationen kam, was einer Komplikationsrate von 0,67 % entspricht. Natürlich werden viele „Trans Vaginal Mesh“- (TVM-) Komplikationen der MAUDE-Database nicht gemeldet und das Komplikationsrisiko von TVM ist sicherlich höher als 0,67 %.

Das UPDATE impliziert allerdings, dass das Komplikationsrisiko bei TVM höher ist als bei einer Operation mit Eigenewebe. Operateure wissen aber, dass bei solchen Methoden das Risiko nicht < 1 % liegt. Aufgrund fehlender FDA-Meldesysteme kann hier kein Vergleich gezogen werden und daher fehlt für die FDA-Behauptung, TVM „*may expose patients to greater risk*“ als bei traditionellen Methoden, die statistische Unterstützung.

„Summary of problem and scope“

Die Analyse der Autoren hinsichtlich der randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) und anderer großer beschreibender Studien führt zu signifikant unterschiedlichen Ergebnissen als jene der FDA, was speziell 4 Schlussfolgerungen betrifft.

„*Mesh used in transvaginal POP repair introduces risks not present in traditional non-mesh surgery for POP repair.*“

Aufgelistet werden folgende Komplikationen für TVM: Netzerosionen, Schmerzen, Infektionen, Blutungen, Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs, Organperforationen und urologische Probleme. Diese Risiken bestehen bei TVM-Operationen und Patientinnen, die sich einer solchen Operation unterziehen, sollten über diese informiert sein. Allerdings sollten sie auch wissen, dass diese Komplikationen mit Ausnahme der Netzerosion genauso bei traditionellen Methoden auftreten. Das Statement impliziert multiple Risiken von TVM, welche bei herkömmlichen Methoden nicht bestehen. Das stimmt nicht und ist irreführend.

„*Mesh placed abdominally for POP repair appears to result in lower rates of mesh complications compared to transvaginal POP surgery with mesh.*“

Die abdominale Sakrokolpopexie (ASC) ist fraglos eine exzellente Möglichkeit zur Behandlung der Beckenbodensenkung. Allerdings konnte in der einzigen vergleichenden Studie von ASC und TVM kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Erosionsraten gezeigt werden [1]. In einem umfassenden Review zu ASC wurde eine Erosionsrate von 3,4 % angeführt [2], während bei einem ähnlichen Review von TVM eine Rate von 10,3 % angegeben wurde [3]. In einem TVM-Review lagen die Raten zwischen 0,0 % und 29,7 % [4]. Da hier bei ähnlichen Patientenpopulationen dieselben Applikationssysteme und Netzmaterialien verwendet wurden, liegt der Schluss nahe, dass die Variabilität der Erosion eine Funktion der Operationstechnik und nicht des Netzes selber ist.

Das Komplikationsrisiko, welches die Bauchwand (z. B. Narbenhernien) und den Dünndarm betrifft, ist bei der ASC sicherlich höher, da bei TVM nicht in die Peritonealhöhle eingedrungen wird. Eine sekundäre Analyse einer großen RCT zu ASC [5] kam zum Ergebnis, dass 1 von 20 Frauen signifikante gastrointestinale Morbidität nach ASC hatte. Während „Komplikationen“ bei TVM vielleicht häufiger auftreten, sind diese bei ASC möglicherweise schwerwiegender.

Das UPDATE behauptet, dass mit TVM keine besseren symptomatischen (subjektiven) Ergebnisse erzielt werden als bei traditionellen Methoden ohne Netz. Diese Behauptung wird scheinbar willkürlich auf Basis fehlender Meldesysteme für die anderen Prozeduren aufgestellt.

„*There is no evidence that transvaginal repair to support the top of the vagina (apical repair) or the back wall of the vagina (posterior repair) with mesh provides any added benefit compared to traditional surgery without mesh.*“

Die Autoren stimmen zu, dass es einen relativen Mangel an vergleichbaren Daten im Bezug auf die apikale und posteriore Unterstützung mit TVM gibt, sind aber der Meinung, dass dieses Thema viel komplexer ist, als die obige Aussage dies impliziert. Aus den 8 RCTs zu TVM- versus Non-Mesh-Eingriffen waren nur 3 dazu konzipiert, den Apex als Outcome zu untersuchen. Alle 3 RCTs konnten keinen Unterschied in der Unterstützung des Apex zeigen, allerdings fehlte die statistische Signifikanz, um dies zu bestätigen. Das apikale Rezidiv ist kein nützlicher Parameter, um anatomischen Erfolg zwischen verschiedenen Eingriffen zu messen. Bezüglich des posterioren Kompartiments stimmen die Autoren auch hier

zu, dass es weniger Daten gibt als beim anterioren Kompartiment. Von den oben erwähnten 8 RCTs haben nur 3 das posteriore Kompartiment als Outcome miteinbezogen. Im Gegensatz zum obigen Statement der FDA zeigte eine dieser 3 Studien [4] die Überlegenheit von Mesh- versus Non-Mesh-Rekonstruktionen im posterioren Kompartiment nach 1 Jahr ($p = 0,003$).

„While transvaginal surgical repair to correct weakened tissue between the bladder and vagina (anterior repair) with mesh augmentation may provide an anatomic benefit compared to traditional POP repair without mesh, this anatomic benefit may not result in better symptomatic results.“

In der Studie von Altman et al. [6] zeigte der primäre Outcome einer Kombination von anatomischen und symptomatischen Ergebnissen in beiden Fällen die Überlegenheit von TVM. Die Autoren stimmen mit dem UPDATE dahingehend überein, dass *„mesh augmentation may provide an anatomic benefit compared to traditional POP repair without mesh“*, finden allerdings die Bemerkung *„this anatomic benefit may not result in better symptomatic results“* höchst fragwürdig. Nach den vorliegenden Daten sollte man dies eher mit *„this anatomical benefit may result in better symptomatic results“* ausdrücken.

Erosionen

Das Risiko einer Netzerosion ist bei TVM möglicherweise größer, aber in 2 großen Multicenter-Studien sind die Ergebnisse bei transvaginalem ([6]; TVM: 3,2 % aufgrund einer Erosion erneut operativ behandelt) und transabdominalem ([7]; ASC-Erosionsrate: 4,3 %) Zugang ähnlich. Die operative Erfahrung und die chirurgische Technik spielen für das Erosionsrisiko eine maßgebliche Rolle.

Netzschrumpfung und Dyspareunie

Das UPDATE erwähnt die Netzkontraktion („Shrinkage“) als ein vorher unidentifiziertes Risiko von TVM. In Studien, welche die prä- und postoperative Vaginallänge erhoben [4, 6, 8], zeigte sich bei keiner ein Unterschied in der Änderung der Vaginallänge nach der Operation zwischen den Mesh- und Non-Mesh-Studienarmen. Sollte es tatsächlich Shrinkage bei TVM geben, beeinflusst dies die Vaginallänge nicht mehr als das Trimmen der Scheidenhaut während einer standardmäßigen Kolporrhaphie. Hinsichtlich der Schmerzen beim Geschlechtsverkehr untersuchten 7 der 8 RCTs die sexuelle Funktion. In einer Studie war der Dyspareunie-Wert im Non-Mesh-Arm nach 2 Jahren signifikant schlechter. Die anderen Studien zeigten keinen Unterschied bezüglich der sexuellen Funktion zwischen TVM und den traditionellen Methoden [4, 6, 8].

Empfehlungen der FDA an die Leistungserbringer im Gesundheitswesen

Die Autoren stimmen der Mehrheit der weiterhin gültigen Empfehlungen der Notifikation aus 2008 zu und unterstützen diese. Auf Basis ihres Literaturreviews sehen sie die Empfehlungen hinsichtlich der Dauerhaftigkeit und des Erosionsrisikos der Netze allerdings unabhängig vom Zugang des Eingriffs (transvaginal oder transabdominal) oder der Inkontinenzbehandlung. Die Mahnung *„Inform the patients about the potential for serious complications and their effect on quality of life, including pain during sexual intercourse...“* trifft auch auf konventionelle Eingriffe ohne Netz zu.

Vielen der Empfehlungen des UPDATE 2011 wird zugestimmt, allerdings werden auch 2 davon infrage gestellt. Die erste der neuen Empfehlungen ist irreführend:

„Recognize that in most cases, POP can be treated successfully without mesh thus avoiding the risk of mesh-related complications.“

Die Validität dieser Empfehlung hängt davon ab, wie „most cases“ definiert wird, da Studien zeigen, dass traditionelle Eingriffe auch hohe Rezidivraten aufweisen können [9]. Die Autoren stimmen zu, dass eine Senkung in vielen Fällen auch ohne Netz erfolgreich behandelt werden kann, aber nicht zwangsläufig in den meisten Fällen. Ein Statement, welches auf die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Operationserfolges bei der Verwendung von Netzen z. B. bei einem Rezidiv hinweist, würde eine gewisse Ausgewogenheit in die Kommunikation der FDA bringen.

Eine Kommentierung zu einer weiteren neuen Empfehlung ist notwendig:

„Ensure that the patient understands the postoperative risks and complications of mesh surgery as well as limited long-term outcomes data.“

Die Autoren stimmen diesem Statement zu, würden aber hinzufügen, dass es hinsichtlich aller Methoden der Prolaps-Behandlung nur limitierte Langzeitdaten gibt. Hinzuzufügen wäre, dass die wenigen Langzeitdaten hinsichtlich einer Behandlung ohne Netz auf eine relativ hohe Rezidivrate hinweisen.

Schlussfolgerung

Der fundamentale Mangel der FDA-Analyse liegt darin, dass diese auf dem Nachweis der Überlegenheit von Netzeinlagen bei allen Patientinnen basiert. Niemand suggeriert, dass Netze bei allen Patientinnen eingesetzt werden sollen. Es gibt allerdings Umstände, in denen der Operateur dahingehend entscheidet, dass die Verwendung von Eigengewebe mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden ist und die potenziellen Vorteile der Verwendung einer Netzeinlage deren Risiken überwiegen.

Der Beweggrund dieser Stellungnahme ist es aufzuzeigen, dass TVM eine wichtige Methode im operativen Handwerkszeug ist und in manchen Fällen die beste Option darstellen kann.

Zusammengefasst von Dr. H. Baming

Literatur:

1. Maher CF, Feiner B, DeCuyper EM, et al. Laparoscopic sacral colpopexy versus total vaginal mesh for vaginal vault prolapse: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 360.e1–7.
2. Nygaard IE, McCreery R, Brubaker L, et al. Abdominal sacrocolpopexy: a comprehensive review. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 805–23.
3. Abed H, Rahn DD, Lowenstein L, et al. Incidence and management of graft erosion, wound granulation, and dyspareunia following vaginal prolapse repair with graft materials: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 789–98.
4. Withagen MI, Milani AL, den Boon J, et al. Trocar-guided mesh compared with conventional vaginal repair in recurrent prolapse: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 242–50.
5. Whitehead WE, Bradley CS, Brown MB, et al. Gastrointestinal complications following abdominal sacrocolpopexy for advanced pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 78.e1–7.
6. Altman D, Väyrynen T, Engh ME, et al. Anterior colporrhaphy versus transvaginal mesh for pelvic-organ prolapse. *N Engl J Med* 2011; 364: 1826–36.
7. Brubaker L, Nygaard I, Richter HE, et al. Two-year outcomes after sacrocolpopexy with and without burch to prevent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 49–55.
8. Nieminen K, Hiltunen R, Takala T, et al. Outcomes after anterior vaginal wall repair with mesh: a randomized, controlled trial with a 3 year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 235.e1–8.
9. Clark AL, Gregory T, Smith VJ, et al. Epidemiologic evaluation of reoperation for surgically treated pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1261–7.

Impressum

Herausgeber:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl
c/o Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie
und Sterilitätsbehandlung
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10
Internet: www.kup.at/urologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck: Edelbacher Druck Ges.m.b.H.
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4 × im Jahr

Bezug: Jahresabonnement Euro 36,– bei mind. 4 Ausgaben (im Ausland zuzügl. Porto- und Versandkosten), Einzelheft: Euro 10,–

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

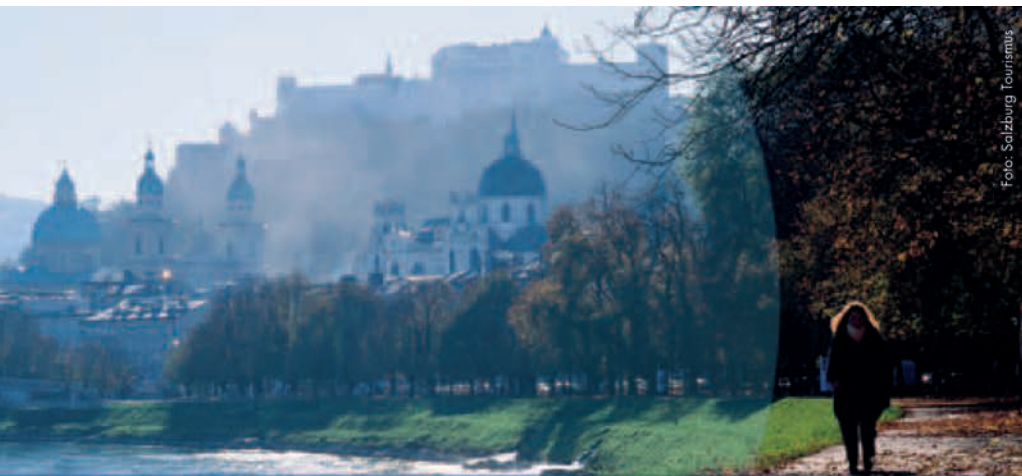


Foto: Salzburg Tourismus



22. Jahrestagung der MKÖ

Effizienz einer modernen Inkontinenztherapie

THEMEN

- wie effektiv sind unsere Behandlungen wirklich
- neue Erkenntnisse zur Beckenbodenfunktion durch dynamisches MRI
- Management der Doppelinkontinenz
- Psyche und Inkontinenz
- Kinaesthetics und Beweglichkeit im Alter
- Palpation beim Beckenbodentraining – rechtliche Aspekte und anwendbares Wissen

Salzburg Wals Miele Galerie 12. – 13. Oktober 2012

VERANSTALTER

Medizinische Kontinenzgesellschaft
Österreich – MKÖ
www.kontinenzgesellschaft.at

TAGUNGSTEAM

DGKS Rosalinde Schur,
Universitätskliniken Salzburg,
Müllner Hauptstr 44, 5020 Salzburg
PD Dr. Klaus G. Fink,
Rainerstr. 5, 5020 Salzburg

ORGANISATION, FACHAUSSTELLUNG & SPONSORING

ghost.convention.group

Donauwörther Straße 12/1
2380 Perchtoldsdorf
T: +43 1 869 21 23 512
F: +43 1 869 21 23 510
office@conventiongroup.at
www.conventiongroup.at

Anmeldung und Information:
www.conventiongroup.at/inkontinenz

Firmagon®: Hohe Wirksamkeit und guter Service

Nachweislich verlängertes PSA-progressionsfreies Überleben [1] mit höherer Lebensqualität gepaart mit Rundum-Service für Arzt und Patient

Firmagon® bietet nachweislich 34 % Verbesserung* im PSA-progressionsfreien Überleben [1]. Das bedeutet 7 Monate mehr Zeit bis eine Chemotherapie notwendig wird, bei einem Basis-PSA von > 20 ng/ml [2]. Firmagon® ist eine palliative Therapie, die Lebensqualität ist entscheidend. Neue Studien belegen, dass Firmagon® den Patienten in Bezug auf Harnwegssymptome eine höhere Lebensqualität bietet als andere vergleichbare Therapien [3].

Optimales Therapie- und Nebenwirkungsmanagement

Firmagon® wird monatlich verabreicht: einmal im Quartal vom Urologen, ansonsten auch vom Hausarzt. Für deren reibungslose Zusammenarbeit gibt es nun ein Schreiben mit den wichtigsten Eckdaten zur Therapie, das der Patient seinem Hausarzt überbringt.

* Definiert als Unterschied im Risiko für PSA-Versagen/Tod zwischen Degarelix und Leuprolid (HR: 0,664; p = 0,05).

Um die Toxizität einer Hormontherapie gering zu halten, ist eine engmaschige Kontrolle von Komorbiditäten wie Hypertonie, Diabetes und Osteoporose erforderlich, die in den Händen des Hausarztes bestens aufgehoben ist. Firmagon® führt zu keiner Erhöhung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse, im Gegensatz zu GnRH-Agonisten [4].

Service durch Patienteninitiative

Hält der Patient ein Bewegungs- und Ernährungsprogramm ein, kann er dadurch den Abbau von Muskelmasse vermindern und Adipositas vermeiden. Auch psycho-soziale Aspekte spielen eine wichtige Rolle und die Einbindung in eine Gemeinschaft Gleichgesinnter erleichtert vielen Patienten den Alltag. Hier unterstützt die Initiative „Ich bin ein Spritzer“, die in Zusammenarbeit mit der Selbsthilfegruppe ins Leben gerufen wurde und mit Unterstützung von Urologen aufgebaut und betreut wird.

Patienten erhalten fundierte Antworten auf ihre Fragen und finden ein Bewegungs- und Ernährungsprogramm (FEEL+). Es ist speziell auf die Bedürfnisse von Prostatakarzinom-Patienten unter Hormontherapie abgestimmt und wurde unter der wissenschaftlichen Leitung von Univ.-Prof. Bertrand Tombal, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brüssel, entwickelt.

Die Initiative unterstützt und entlastet auch die Ärzte durch Patienteninformation in Zeiten der „3-Minuten-Medizin“.

Literatur:

1. Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol* 2010; 57: 836–42.
2. Boccon-Gibod L, van der Meulen E, Persson BE. An update on the use of gonadotropin-releasing hormone antagonists in prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2011; 3: 127–40.
3. Axcrona K, Aaltomaa S, da Silva CM, et al. Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs goserelin plus bicalutamide. *BJU Int* 2012 [Epub ahead of print].
4. Smith MR, Klotz L, van der Meulen E, et al. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix. *J Urol* 2011; 186: 1835–42.

Weitere Informationen:



Ferring Arzneimittel GmbH
Mag. Kerstin Schorn
A-1100 Wien, Wienerbergstraße 11,
Vienna Twin Tower, Turm West, 10. OG
E-Mail: kerstin.schorn@ferring.com

**„ICH
BIN EIN
SPRITZER“**

&



www.ichbineinspritzer.at



Therapie mit ZYTIGA® beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom

“We have more hope for our patients, because they are not only living longer, they are also living better ...” [1]

Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-hältigen Chemotherapie progredient ist, haben seit der Zulassung von ZYTIGA® im September 2011 eine neue Option auf quantitative und vor allem qualitative Lebensverlängerung.

Das oben angeführte Zitat von Cora N. Sternberg spiegelt den Mehrwert von ZYTIGA® zur Steigerung des Überlebens bei verbesserter Lebensqualität sehr gut wider:

Die finale Analyse der vorzeitig entblindeten Zulassungsstudie COU-AA-301 nach im Median 20,2 Monaten zeigt ei-

nen Überlebensvorteil von 4,6 Monaten im Vergleich zu Placebo (Gabe von 1000 mg Abirateron plus Prednison/ Prednisolon vs. Placebo plus Prednison/ Prednisolon) [2].

Hinsichtlich Lebensqualität zeigt die finale Analyse von Harland et al. eine statistisch und klinisch signifikante Verbesserung des ganzheitlichen Wohlbefindens. Bewertet nach dem „Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate“- (FACT-P-) Score haben 48 % der Patienten im ZYTIGA®-Arm insgesamt eine Besserung erfahren (vs. 32 % im Placebo-Arm). Die mediane Dauer bis zur Verschlechterung der Lebensqualität betrug 363 Tage im Verum-Arm vs. 253 im Placebo-Arm. Auch die Detailanalyse spezieller Parameter zeigt statistisch und klinisch signifikant verbesserte Ergebnisse bei Patienten im ZYTIGA®-Arm (jeweils Patienten mit Besserung in % sowie mediane Dauer bis zur Verschlechterung in Tagen): Körperliches Wohlbefinden 46 % (vs. 28 %), 339 d (vs. 240 d); emotionales

Wohlbefinden 54 % (vs. 39 %), 424 d (vs. 226 d) oder funktionelles Wohlbefinden 44 % (vs. 33 %), 337 d (vs. 169 d) [3].

Ein zentrales Thema in der Therapie des mCRPC ist der Erschöpfungszustand. In der finalen Analyse der COU-AA-301-Studie zeigt ZYTIGA® ebenfalls verbesserte Ergebnisse für den Patienten im Vergleich zu Placebo. 57,6 % der Patienten zeigten einen Rückgang der Fatigue-Intensität sowie 54,5 % einen Rückgang der Beeinträchtigung durch Ermüdungserscheinungen (Selbsteinschätzung anhand des „Brief Fatigue Inventory“-Scores). Die Zeit bis zum Rückgang der Fatigue-Intensität liegt bei ZYTIGA® im Median bei 59 Tagen, ähnlich dem mittleren Zeitraum bis zur Linderung der Beeinträchtigung durch Ermüdung (Abb. 1) [4].

Literatur:

1. Sternberg CN. European Multidisciplinary Cancer Congress 2011, Press Release.
2. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel. Eur J Cancer 2011; 47 (Suppl 1): S483–484.
3. Harland S, de Bono JS, Haqq CM, et al. Abiraterone acetate improves functional status in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel – results from the COU-AA-301 phase 3 study. Eur J Cancer 2011; 47 (Suppl 1): S484.
4. Sternberg CN, Scher CI, Molina A, et al. Fatigue improvement/reduction with abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel – results from the COU-AA-301 phase 3 study. Eur J Cancer 2011; 47 (Suppl 1): S488–S489.

FACTS zu Zytiga®

ZYTIGA® ist zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach Docetaxel zugelassen. Abirateron inhibiert selektiv das Enzym CYP17, das in Hoden, Nebennieren und Prostata-Tumorgewebe exprimiert wird und für die Androgen-Biosynthese erforderlich ist. Der Serum-Testosteron-Spiegel kann somit mit derzeit verfügbaren Nachweismethoden auf nicht nachweisbare Konzentrationen gesenkt werden. Seit 1. April 2012 in der Gelben Box.

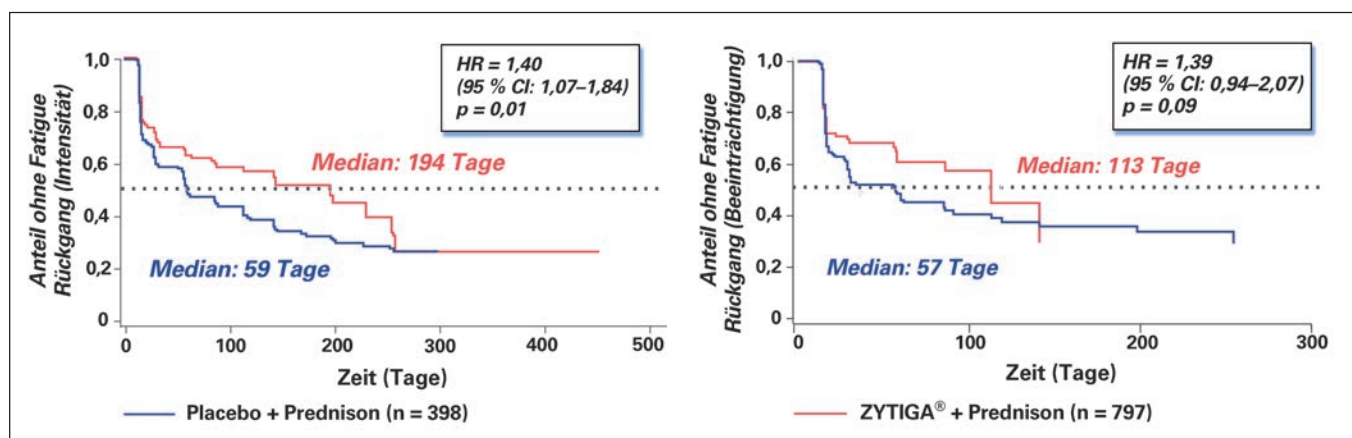


Abbildung 1: Zeitraum bis Rückgang der Fatigue-Intensität bzw. -Beeinträchtigung unter ZYTIGA® im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit Prednison. Mod. nach [4]. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Weitere Informationen:

Janssen-Cilag Pharma GmbH, Dr. Christina Kichler-Lakomy

A-1020 Wien, Vorgartenstraße 206 B, Tel.: 01/61030-1357, E-Mail: ckichler@its.jnj.com





Berufsverband
der österreichischen Urologen

EU  ACME



FORTBILDUNGSTAGUNG der Österreichischen Gesellschaft für UROLOGIE UND ANDROLOGIE

mit Jahreshauptversammlung der ÖGU

Veranstalter:

Fortbildungskommission der Österreichischen
Gesellschaft für Urologie und Andrologie

Wissenschaftliches Programm:

Priv.-Doz. Univ.-Lektor Dr. Mesut Remzi F.E.B.U.
LKH Korneuburg

Gesamtorganisation:

ghost.company
convention.group

Donauwörther Straße 12/1

2380 Perchtoldsdorf

T: +43 1 869 21 23 512

F: +43 1 869 21 23 510

office@conventiongroup.at

www.conventiongroup.at

Anmeldung und Information:

www.conventiongroup.at/uro

Themenschwerpunkt:
Geschlechtsspezifische Urologie



LINZ, REDOUTENSÄLE, 9.–10. NOVEMBER 2012

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 15

Inkontinanz Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 15 mg Trosipiumchlorid (1 Filmtablette enthält 30 mg Trosipiumchlorid). Hilfsstoffe: Titandioxid, mikrokristalline Zellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Laktose, Maisstärke, Natrium-Stärkeglykolat, Polyvidon K25, hochdisperses Siliziumdioxid, Stearinsäure. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Detrusorinstabilität oder Detrusorhyperreflexie mit den Symptomen häufiges Harmlassen, Harndrang und unfreiwilliger Harnabgang mit oder ohne Harndrang. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Präparates, Harnverhaltung, Engwinkelglaukom, Tachyarrhythmien, Myasthenia gravis, schwere Colitis ulcerosa, toxisches Megacolon, dialysepflichtige Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 10 ml/min/1,73 m²), Kinder unter 12 Jahre. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** G04BD. **Zulassungsinhaber:** Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H., 6060 Absam/Tirol.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 21

FIRMAGON® 80 mg/120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 80 mg/120 mg Degarelix (als Acetat). Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 20 mg/40 mg Degarelix. **Hilfsstoffe:** Pulver: Mannitol (E421). Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon- (GnRH-) Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Zulassungsinhaber:** Ferring Pharmaceuticals A/S, Kay Fiskers Plads 11, DK-2300 Kopenhagen S, Dänemark. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Oktober 2010.

Weitere Angaben zu Dosierung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie zu Nebenwirkungen sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite

Bezeichnung des Arzneimittels: ZYTIGA 250 mg Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 250 mg Abirateronacetat. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 189 mg Lactose und 6,8 mg Natrium Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon (K29/K32), Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliziumdioxid. **Anwendungsgebiete:** ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** L02BX03.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

ZYTIGA®

Bei metastasierendem
kastrationsresistenten
Prostatakarzinom nach
vorheriger Docetaxel-
haltiger Chemotherapie¹

Die Resultate einer prospektiven
randomisierten doppelblinden Placebo-
kontrollierten klinischen Phase III Studie
mit ZYTIGA® und Prednisolon zeigen:

- 35,4% Reduktion des Sterberisikos (HR=0,65)¹
- 33% Reduktion des Progressionsrisikos
(radiologisch bestätigt)¹
- Signifikante Schmerzreduktion¹
- Sicherheitsprofil vergleichbar mit
der Kombination Placebo und
Prednisolon¹
- Ergebnisse unter oraler
Zytiga Gabe²
- Einnahme 1 x täglich oral²

Zeit ist
Leben¹

Janssen-Cilag
Pharma GmbH

Vorgartenstraße 206 B
1020 Wien
www.janssen-cilag.at

Referenzen:

- de Bono JS et al. Abiraterone and increased survival
in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364:
p1995-2005.
- Veröffentlichte Fachinformation Österreich